

Perspectivas integradas em
**SAÚDE, BEM-ESTAR
E QUALIDADE DE VIDA**

7



Perspectivas integradas em
**SAÚDE, BEM-ESTAR
E QUALIDADE DE VIDA**

7

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

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 O autor

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelo autor.

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 da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do autor, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos ao autor, 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

Prof^a Dr^a Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Prof^a Dr^a Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Prof^a Dr^a Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

- Prof. Dr. Bruno Edson Chaves – Universidade Estadual do Ceará
Prof^a Dr^a Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^a Dr^a Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
Prof^a Dr^a. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
Prof^a Dr^a Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

- Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof. Dr. Renato Faria da Gama – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro
Prof^a Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
Prof^a Dr^a Thais Fernanda Tortorelli Zarili – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Diagramação: Thamires Camili Gayde
Correção: Maíara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organização: Atena Editora

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
P467	Perspectivas integradas em saúde, bem-estar e qualidade de vida 7 / Organização de Atena Editora. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.
	Formato: PDF
	Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
	Modo de acesso: World Wide Web
	Inclui bibliografia
	ISBN 978-65-258-3044-5
	DOI https://doi.org/10.22533/at.ed.44517241120
	1. Saúde. I. Atena Editora (Organização). II. Título.
	CDD 613
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, 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 da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza 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. **Esta obra adota a política de publicação em fluxo contínuo**, o que implica que novos artigos poderão ser incluídos à medida que forem aprovados. Assim, o conteúdo do sumário, a quantidade de artigos e o número total de páginas poderão ser ajustados conforme novos textos forem adicionados. 2. 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; 3. 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; 4. Todos os e-book são open access, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de ecommerce, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 5. 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; 6. 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.

CAPÍTULO 1 5**TERAPIAS INOVADORAS PARA ENDOMETRIOSE: NOVOS FÁRMACOS E ABORDAGENS CIRÚRGICAS MINIMANTE INVASIVAS**

Yasmin Amanda Ribeiro Pereira

Isabele Seidl

Maria Luiza Paes Carpine

Bruna Fernanda Dysarz Moretti

Beatriz de Queiroz

Giorgia Dall Agnol Teixeira de Freitas

Fernando Malachias de Andrade Bergamo

Giovanna Galego Navarrete de Andrade

João Kleber Silva Schuenck

Érica da Silva Santos Ferreira

Sophia Junqueira Araújo

Charles Bonatti do Vale Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411201>**CAPÍTULO 2 14****IMPACTO DA INSEGURANÇA ALIMENTAR NO COMPORTAMENTO MATERNO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL**

Sthefany Nogueira Pessoni

João Donizetti Gomes da Silva Filho

Samara Ahmad Fayad Pires

Isadora Barcelos Moreira

Luís Fernando Leite de Jesus

Luiz Vinicius Pena Cardozo

Gabriel Nunes Rodrigues

Keilah Valéria Naves Cavalcante

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411202>**CAPÍTULO 3 24****DESENVOLVIMENTO DE DERMATITE EM DECORRÊNCIA DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA COM RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA**

Tayane Souza Silva

Alanna Siqueira Tavares

Daniela Silva Costa

João Mário Alves Ferreira

Louise Sofia Carneiro Madeira

Luana Lopes Delgado

Lucca Passaglia Dias

Maria Eduarda Guillen Mayer

Maria Fernanda Jacobino de Sousa

Mattheus Leandro Costa de Matos

Pâmella Araújo Cardoso Juscelino

Taymara Christine Silva

Júlia de Miranda Moraes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411203>

CAPÍTULO 4	36
SÍNDROME DE DOWN & LEUCEMIAS: BIOLOGIA ASSOCIADA À CLÍNICA	
Raquel Queiroz e Silva	
Fábio Morato de Oliveira	
doi https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411204	
CAPÍTULO 5	47
A ATUAÇÃO FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE E O TRATAMENTO POR MEIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	
Felipe Moraes Alecrim	
Juliana Mendes Campos Siqueira	
Erick Soares da Costa	
João Luiz Crêspio Cavalcanti	
Elayne Pereira da Silva	
Walquiria Quirino de Queiroz	
Simone Valença Félix Vilela	
Rosevania Galdino da Silva	
Marília Arcoverde de Holanda	
Luiz Cézar da Silva	
Sandro Marques de Araújo	
Sueza Emília de Oliveira	
doi https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411205	
CAPÍTULO 6	85
IMPACTO DA ANEMIA FERROPRIVA NA SAÚDE MATERNA FETAL: UMA REVISÃO	
Marina de Oliveira Licarião	
Nathália Micaelly Santos Silva	
Guilherme da Silva Alves	
Raynne Vitória Feitosa de Lima Araújo	
Thaíse Gabriele da Silva Brito	
doi https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411206	
CAPÍTULO 7	98
AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES ADME/TOX <i>IN SILICO</i> E <i>IN VITRO</i> DE PRODUTOS NATURAIS ATRAVÉS DOS MODELOS PAMPA TGI E PAMPA BHE	
Dienifer Kaline Heiss	
Bruno Henrique de Villa Kraus	
Tiago Tizziani	
doi https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411207	
CAPÍTULO 8	106
O PAPEL DA CONSULTA FARMACÊUTICA NA PROMOÇÃO DA SAÚDE E BEM-ESTAR DOS PACIENTES	
Paulo Victor Coelho Braga	
doi https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411208	

CAPÍTULO 9118

BIMARCADORES DE RESISTÊNCIA NO CÂNCER: A CHAVE PARA O SUCESSO DAS TERAPIAS ALVO E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS?

Ian Caldeira Ruppen

Carolina Montes Durões de Souza

Robert Davis Souza de Oliveira

Ana Carolina Penso da Silveira

Felipe Ostetto Elias

João Francisco Gonçalez Rossito Cavalcante

Edilce Quezia Santos de Souza Vasconcelos

Moisés Costa Silva

Maitê Rocha Oliveira

Ana Carolina dos Santos de Azeredo Jardim

Vanessa Mazzardo

Tuany Caroline Bernardi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411209>

CAPÍTULO 10.....129

SÍNDROME DA FRAGILIDADE DO IDOSO COMO CRITÉRIO PARA CUIDADOS PALIATIVOS: RELATO DE CASO

Helena Sader Heck

Lívia Ometto Figueiredo

Karoline Favoreto

Roberta Perez

Felipe Luiz Silveira Bizarria

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4451724112010>

CAPÍTULO 1

TERAPIAS INOVADORAS PARA ENDOMETRIOSE: NOVOS FÁRMACOS E ABORDAGENS CIRÚRGICAS MINIMANTE INVASIVAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411201>

Data de aceite: 19/11/2024

Yasmin Amanda Ribeiro Pereira

PUCPR

0009-0008-9649-6317

João Kleber Silva Schuenck

UNINOVE

0009-0001-9314-9749

Isabele Seidl

Centro Universitário de Pato Branco -
UNIDEP

0009-0008-4518-6247

Érica da Silva Santos Ferreira

Unidep - Centro universitário de Pato
Branco

0009-0008-6185-6458

Maria Luiza Paes Carpine

Universidade Paranaense (UNIPAR)

Sophia Junqueira Araújo

Unirv

0009-0006-1693-1530

Bruna Fernanda Dysarz Moretti

Universidade Positivo

0009-0004-8275-6051

Charles Bonatti do Vale Silva

Centro Universitário de Brusque

0009-0004-0194-7383

Beatriz de Queiroz

UNICID- Universidade Cidade de São
Paulo

0009-0001-3136-1314

Giorgia Dall Agnol Teixeira de Freitas

Universidade Positivo

0009-0001-9986-2350

**Fernando Malachias de Andrade
Bergamo**

Fapi

0009-0002-4417-5737

Giovanna Galego Navarrete de Andrade

Universidade positivo

0009-0006-6131-884

RESUMO: Introdução: A endometriose é uma condição ginecológica crônica que afeta uma proporção significativa de mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Essa condição não apenas causa dor intensa e disfunção, mas também está associada a complicações como infertilidade e diminuição da qualidade de vida. O manejo da endometriose tem evoluído, com a introdução de novas terapias farmacológicas e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, que visam não

apenas aliviar os sintomas, mas também preservar a fertilidade das pacientes. **Objetivos:** O principal objetivo deste artigo é revisar as terapias inovadoras disponíveis para o tratamento da endometriose, focando em novos fármacos e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas. Além disso, busca-se comparar a eficácia e segurança dessas opções, identificar lacunas na literatura e promover uma abordagem multidisciplinar no manejo da doença. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando bases de dados como BVS, Medline, Pubmed, LILACS e Google Scholar. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que abordassem novas terapias farmacológicas e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas no tratamento da endometriose, publicados nos últimos dez anos. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, com foco nas comparações entre as diferentes abordagens.

Resultados: Os resultados da revisão indicaram que novos fármacos, como o Dienogeste e moduladores seletivos do receptor de progesterona, demonstraram eficácia na redução dos sintomas da endometriose, como dor pélvica e dispareunia. As abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, como a laparoscopia, mostraram-se eficazes na remoção de lesões endometrióticas, com menor morbidade e tempo de recuperação em comparação com cirurgias abertas. A técnica de extração por orifícios naturais (NOSE) também se destacou como uma inovação promissora. Além disso, a revisão identificou a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da endometriose, integrando diferentes especialidades médicas para otimizar o tratamento. **Conclusão:** As terapias inovadoras para endometriose, incluindo novos fármacos e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, oferecem novas esperanças para o manejo dessa condição desafiadora. No entanto, é fundamental que os profissionais de saúde adotem uma abordagem multidisciplinar e individualizada, considerando as necessidades e preferências das pacientes, para otimizar os resultados e a qualidade de vida das mulheres afetadas pela endometriose. A continuidade da pesquisa e a educação sobre a endometriose são essenciais para melhorar o cuidado clínico e a qualidade de vida das pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: “Endometriose”, “Novos fármacos” e “Abordagens minimamente invasivas”

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica que afeta uma proporção significativa de mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Essa patologia não apenas provoca dor intensa e disfunção, mas também está associada a complicações como infertilidade e diminuição da qualidade de vida. O manejo da endometriose tem evoluído ao longo dos anos, com a introdução de novas terapias farmacológicas e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, que visam não apenas aliviar os sintomas, mas também preservar a fertilidade das pacientes.^{1,2,3,12,14,18,19}

Nos últimos anos, a pesquisa sobre endometriose tem se intensificado, resultando em uma variedade de opções terapêuticas que incluem tanto intervenções cirúrgicas quanto tratamentos farmacológicos inovadores. As terapias hormonais, como os contraceptivos orais combinados e os progestagênicos, continuam a ser amplamente utilizadas, mas

novas opções, como moduladores seletivos do receptor de progesterona e agentes anti-inflamatórios, estão sendo introduzidas. Além disso, as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, como a laparoscopia e a cirurgia robótica, têm se mostrado eficazes na remoção de implantes endometriais e no alívio da dor, oferecendo vantagens significativas em relação às abordagens cirúrgicas tradicionais, incluindo menor tempo de recuperação e redução das complicações.^{1,2,3,18,19}

A combinação de terapias farmacológicas e cirúrgicas é fundamental para o tratamento eficaz da endometriose, pois permite uma abordagem multidisciplinar que considera as necessidades individuais de cada paciente. A literatura atual sugere que a integração dessas abordagens pode melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa condição.^{1,4,5,22,23}

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo principal analisar novas terapias para endometriose, abordando fármacos inovadores e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, com foco em eficácia, segurança e qualidade de vida das pacientes. Também visa comparar essas abordagens, identificar lacunas na literatura para futuras pesquisas e promover uma visão multidisciplinar que integre diferentes especialidades médicas. Com isso, pretende-se contribuir para o aprimoramento das diretrizes clínicas e o avanço do cuidado na endometriose.

METODOLOGIA

Essa revisão sistemática sobre terapias inovadoras para endometriose, com foco em novos fármacos e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, foi estruturada conforme a metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O primeiro passo na condução da revisão foi a formulação de uma pergunta de pesquisa clara e específica, que abordou questões como: “Quais são os efeitos clínicos dos novos fármacos no tratamento da endometriose?” e “Como as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas têm impactado o tratamento e a recuperação dos pacientes com endometriose?”. A definição dos critérios de inclusão e exclusão foi essencial para garantir que apenas estudos relevantes fossem considerados; esses critérios incluíram o tipo de estudo (ensaios clínicos, estudos observacionais), a população estudada (pacientes diagnosticadas com endometriose) e a data de publicação, abrangendo o período de 2016 a 2024. Após a formulação da pergunta de pesquisa e a definição dos critérios, o próximo passo foi a busca sistemática da literatura em bases de dados eletrônicas, como PubMed, BJHR e BJIHS, utilizando descritores padronizados e palavras-chave relacionadas à endometriose, novos fármacos e abordagens minimamente invasivas. A busca foi documentada detalhadamente, incluindo as estratégias de pesquisa e as bases de dados consultadas, para assegurar a transparência e a reprodutibilidade do processo. Uma vez realizada a busca, os resultados foram filtrados conforme os critérios de inclusão e exclusão

estabelecidos; essa etapa incluiu a leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados, seguida pela leitura completa dos artigos que atendiam aos critérios. A seleção foi feita por pelo menos dois revisores independentes, visando minimizar o viés de seleção. Em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado para resolver divergências. Após a seleção dos estudos, os dados relevantes foram extraídos de cada artigo incluído na revisão, utilizando um formulário padronizado que incluiu informações como autor, ano de publicação, tipo de estudo, características da população, intervenções realizadas e principais resultados. Essa etapa foi fundamental para a síntese dos dados e a análise subsequente. A análise dos dados coletados incluiu uma síntese qualitativa ou quantitativa, dependendo da homogeneidade dos estudos incluídos; para estudos com resultados homogêneos, foi realizada uma meta-análise, permitindo a combinação estatística dos dados, enquanto para estudos heterogêneos, uma síntese narrativa destacou as principais tendências e padrões observados na literatura. Além disso, foram discutidas as implicações dos resultados para a prática clínica e para futuras pesquisas na área da endometriose, especialmente em relação ao aprimoramento das terapias e à identificação de lacunas de conhecimento a serem abordadas.

RESULTADOS

A análise dos estudos identificou uma variedade de novos fármacos que têm sido utilizados no tratamento da endometriose. Entre eles, o Dienogeste (DNG) se destacou como uma opção eficaz, demonstrando resultados positivos na redução da dor pélvica e na melhora da qualidade de vida das pacientes. Estudos mostraram que o DNG, um progestágeno, é eficaz na supressão do crescimento do tecido endometrial e na redução dos sintomas associados. Além disso, a melatonina e o resveratrol foram identificados como potenciais agentes terapêuticos, apresentando efeitos anti-inflamatórios que podem ser benéficos no manejo da endometriose.^{2,13,16}

As técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, como a laparoscopia, foram amplamente discutidas na literatura revisada. A laparoscopia é considerada o padrão-ouro para o tratamento cirúrgico da endometriose, permitindo a remoção de implantes endometriais e aderências com menor morbidade e tempo de recuperação em comparação com cirurgias abertas. A ressecção laparoscópica de endometriose profunda demonstrou ser eficaz na redução da dor e na melhora da fertilidade, com taxas de recorrência relativamente baixas. Além disso, a utilização de abordagens como a extração por orifícios naturais (NOSE) tem mostrado resultados promissores, minimizando ainda mais o trauma cirúrgico.^{7,8,20,21}

A endometriose tem um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres afetadas. Estudos indicam que a condição está associada a altos níveis de dor, ansiedade e depressão, o que pode agravar os sintomas e dificultar o tratamento. A implementação de terapias integrativas, como acupuntura e intervenções dietéticas, também foi discutida como uma forma de melhorar a qualidade de vida das pacientes. A adoção de uma dieta anti-inflamatória e a prática de exercícios físicos foram associadas a uma redução dos sintomas e à melhora do bem-estar geral.^{9,10,15,22,23}

A revisão também destacou os desafios enfrentados no diagnóstico precoce da endometriose, que frequentemente é confundida com outras condições. A laparoscopia diagnóstica continua sendo a técnica mais confiável para confirmar a presença de endometriose. O diagnóstico tardio pode levar a intervenções mais invasivas e a um manejo menos eficaz da doença, ressaltando a necessidade de conscientização e educação sobre os sintomas da endometriose entre profissionais de saúde e pacientes.^{3,6,11,20,21}

A literatura revisada enfatizou a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da endometriose. A colaboração entre ginecologistas, especialistas em dor, nutricionistas e psicólogos é essencial para oferecer um tratamento abrangente que atenda às necessidades físicas e emocionais das pacientes. A integração de diferentes modalidades de tratamento, incluindo farmacoterapia, cirurgia e terapias complementares, pode resultar em melhores desfechos clínicos e na satisfação das pacientes.^{20,21,23,23}

Esses resultados demonstram que, embora as terapias inovadoras e as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas ofereçam novas esperanças para o tratamento da endometriose, ainda existem desafios significativos que precisam ser abordados para otimizar o manejo dessa condição. A continuidade da pesquisa e a educação sobre a endometriose são fundamentais para melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas.

DISCUSSÃO

A endometriose é uma condição complexa que afeta uma significativa proporção de mulheres em idade reprodutiva, resultando em dor crônica, infertilidade e impacto negativo na qualidade de vida. A revisão sistemática realizada neste estudo abordou as terapias inovadoras disponíveis para o manejo da endometriose, incluindo novos fármacos e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, destacando a importância dessas opções no tratamento da doença.^{2,12}

As novas opções farmacológicas, como o Dienogeste e moduladores seletivos do receptor de progesterona, têm mostrado eficácia na redução dos sintomas da endometriose, como a dor pélvica e a dispareunia. A utilização de terapias hormonais, embora amplamente aceita, frequentemente está associada a efeitos colaterais que podem impactar a adesão ao tratamento. Portanto, é essencial que os médicos considerem as preferências e a qualidade de vida das pacientes ao prescrever essas terapias. Além disso, a introdução de

alternativas não hormonais, como a melatonina e o resveratrol, representa uma nova frente no tratamento da endometriose, embora mais pesquisas sejam necessárias para validar sua eficácia clínica.^{2,18,19}

As abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, como a laparoscopia, têm se mostrado eficazes no tratamento da endometriose, permitindo a remoção de lesões endometrióticas com menor morbidade e tempo de recuperação em comparação com cirurgias abertas. A laparoscopia não apenas alivia os sintomas, mas também pode melhorar a fertilidade, especialmente em casos de endometriose leve a moderada. A técnica de extração por orifícios naturais (NOSE) é uma inovação que tem ganhado destaque, pois minimiza as cicatrizes e potencialmente melhora a recuperação pós-operatória. No entanto, é importante que os cirurgiões estejam cientes das complicações potenciais associadas a essas técnicas, como o pneumotórax intraoperatório, e estejam preparados para gerenciá-las adequadamente.^{1,8,18,19,20,21}

A discussão sobre a abordagem multidisciplinar no manejo da endometriose é crucial. A integração de diferentes especialidades médicas, incluindo ginecologia, psicologia e nutrição, pode proporcionar um tratamento mais holístico e eficaz. A literatura sugere que a colaboração entre profissionais de saúde pode melhorar a adesão ao tratamento e a satisfação das pacientes, resultando em melhores desfechos clínicos. Além disso, a educação das pacientes sobre a endometriose e suas opções de tratamento é fundamental para empoderá-las na tomada de decisões sobre sua saúde.^{2,12,22,23}

Outro aspecto importante discutido na literatura é o impacto da endometriose na qualidade de vida das mulheres. Estudos indicam que a condição está associada a altos níveis de dor, ansiedade e depressão, o que pode agravar os sintomas e dificultar o tratamento. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde abordem não apenas os aspectos físicos da endometriose, mas também os fatores emocionais e psicossociais que podem influenciar a experiência da paciente. A implementação de intervenções complementares, como acupuntura e terapia cognitivo-comportamental, pode ser benéfica para o manejo da dor e a melhoria da qualidade de vida.^{2,12,13,22,23}

Por fim, a revisão sistemática identificou lacunas na literatura que precisam ser abordadas em pesquisas futuras. Embora existam várias opções de tratamento disponíveis, a eficácia a longo prazo e a segurança das novas terapias ainda precisam ser mais bem avaliadas em estudos clínicos robustos. Além disso, a necessidade de diretrizes claras e baseadas em evidências para o manejo da endometriose é evidente, especialmente em relação à escolha entre opções farmacológicas e cirúrgicas.^{18,19,22,23}

CONCLUSÃO

Em suma, a endometriose, uma condição complexa que impacta fortemente a saúde física e emocional de mulheres em idade reprodutiva, demanda uma abordagem inovadora e multidisciplinar para seu manejo eficaz. As terapias farmacológicas, como o Dienogeste e moduladores seletivos do receptor de progesterona, têm se mostrado eficazes na redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida, embora os efeitos colaterais possam afetar a adesão ao tratamento. Alternativas não hormonais, como a melatonina e o resveratrol, também surgem como promissoras, mas necessitam de mais estudos para validação de sua eficácia clínica. As abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, principalmente a laparoscopia, proporcionam remoção eficaz das lesões com menores complicações e recuperação mais rápida, e técnicas como a extração por orifícios naturais (NOSE) representam avanços promissores que reduzem o impacto físico das intervenções. Uma abordagem multidisciplinar envolvendo ginecologistas, psicólogos, nutricionistas e outros especialistas se faz essencial para um cuidado integral que contemple as necessidades físicas, emocionais e sociais das pacientes. A revisão também ressalta a necessidade de diretrizes clínicas claras e baseadas em evidências para orientar a escolha entre tratamentos farmacológicos e cirúrgicos, o que evidencia a importância de pesquisas futuras e educação contínua sobre a endometriose. Em síntese, é fundamental que os profissionais de saúde adotem práticas individualizadas e integradas, visando otimizar os resultados e a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS

- 1. ALMEIDA, R.; GUIMARÃES, V.; KUROSAWA, J.; MILEO, A.; YASOJIMA, E.** Tratamento cirúrgico da endometriose pélvica: revisão de literatura / surgical treatment of pelvic endometriosis: literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 3, p. 11920-11934, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-323>.
- 2. ANDRADE, A.** Uso do dienogeste em mulheres com endometriose: uma revisão integrativa. *Coopex*, v. 14, n. 5, p. 4350-4378, 2023. DOI: <https://doi.org/10.61223/coopex.v14i5.469>.
- 3. BARROSO, A.** Endometriose: dificuldades no diagnóstico precoce e seu impacto na vida das mulheres que convivem com a doença. *Revista Contemporânea*, v. 3, n. 11, p. 23487-23510, 2023. DOI: <https://doi.org/10.56083/rcv3n11-171>.
- 4. BEZERRA, L.** Estratégias de prevenção e manejo da endometriose: uma revisão bibliográfica de literatura. *Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar*, v. 5, n. 3, e535062, 2024. DOI: <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i3.5062>.

5. BUENO, B. Impactos da endometriose em paciente com útero didelfo associada à puberdade precoce: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 27478-27488, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-075>.

6. CRUZ, L. A assistência de enfermagem frente aos impactos na saúde da mulher com diagnóstico de endometriose. *Revista Ibero-Americana de Humanidades Ciências e Educação*, v. 9, n. 9, p. 1326-1340, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i9.11275>.

7. FARIAS, E. Tratamento clínico da endometriose profunda: um panorama atual baseado em evidências. *Revista Interdisciplinar em Saúde*, v. 10, p. 812-823, 2023. DOI: <https://doi.org/10.35621/23587490.v10.n1.p812-823>.

8. FREIRE, L.; MAGALHÃES, T.; ALMEIDA, F.; AUGUSTO, K.; MARINHO, M.; BEZERRA, C.; BEZERRA, L. Extração por orifícios naturais (NOSE) no tratamento cirúrgico minimamente invasivo de endometriose intestinal: relato de caso. *Revista de Medicina da UFC*, v. 56, n. 1, p. 49-51, 2016. DOI: <https://doi.org/10.20513/2447-6595.2016v56n1p49-51>.

9. FROTA, L.; FRANCO, L.; ALMEIDA, S. A nutrição e suas implicações na endometriose. *Research Society and Development*, v. 11, n. 5, e14211528017, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28017>.

10. GOMES, M.; ROCHA, M.; LIMA, C. Os benefícios nutricionais para redução de sintomas e progressão da endometriose. *Research Society and Development*, v. 11, n. 9, e11511931584, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.31584>.

11. LACERDA, A.; BARREIROS, A.; LACERDA, C.; ASSIS, G.; ABRANTES, G.; OLIVEIRA, M.; ARRUDA, I. O diagnóstico precoce da endometriose e sua importância na fertilidade. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 3316-3322, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-258>.

12. LEITE, L. O impacto da endometriose na qualidade de vida feminina: uma revisão de literatura. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 4, e3822, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/rccv4n4-144>.

13. LIMA, T.; MERCULHÃO, B.; MACÊDO, R.; PEIXOTO, E.; EMÍDIO, M.; TEIXEIRA, G.; BARBOSA, A. Tratamento com dienogeste (DNG) para endometriose: uma revisão sistemática / treatment with dienogeste (DNG) for endometriosis: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 6, p. 26703-26728, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-246>.

14. MATTHES, A. Endometriose - uma revisão abrangente sobre patogenia e epidemiologia, investigação diagnóstica, abordagem clínica e cirúrgica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 2, e68595, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-256>.

15. MORAIS, H.; SOUSA, L.; SANTOS, I.; RIBEIRO, V.; CARVALHO, L. Impactos negativos da endometriose na qualidade de vida da mulher acometida: uma revisão integrativa de literatura. *Brazilian Medical Students*, v. 5, n. 8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.53843/bms.v5i8.201>.

16. PESSOA, M. Melatonina e endometriose: bases bioquímicas de uma relação potencialmente terapêutica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 30070-30089, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-268>.

17. SANTANA, B.; TEIXEIRA, L.; MONTEIRO, M.; LIMA, S. Cirurgia robótica no Brasil. *Research Society and Development*, v. 11, n. 12, e138111233223, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.33223>.

- 18. SANTANA, E.** Inovações terapêuticas no tratamento da endometriose e seus efeitos na preservação da fertilidade feminina. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 2024, p. 32-39. DOI: <https://doi.org/10.29327/5441901.10-4>.
- 19. SANTOS, E.** Abordagens cirúrgicas no tratamento de endometriose profunda. *Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*, v. 16, n. 2, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36692/v16n2-145r>.
- 20. SANTOS, O.** A importância do diagnóstico precoce da endometriose: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 4959-4968, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4959-4968>.
- 21. SANTOS, S.** Análise crítica da cirurgia de endometriose como tratamento para infertilidade. *Research Society and Development*, v. 12, n. 10, e100121043523, 2023. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i10.43523>.
- 22. SILVA, A.** Tratamentos da endometriose: abordagens medicamentosas, cirúrgicas e multidisciplinares. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 4969-4984, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4969-4984>.
- 23. SILVA, M.; MEDEIROS, B.; MARQUI, A.** Depressão e ansiedade em mulheres com endometriose: uma revisão crítica da literatura. *Interação em Psicologia*, v. 20, n. 2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5380/psi.v20i2.34308>

CAPÍTULO 2

IMPACTO DA INSEGURANÇA ALIMENTAR NO COMPORTAMENTO MATERNO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411202>

Data de aceite: 21/11/2024

Sthéfany Nogueira Pessoni

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/3717478973359489>

João Donizetti Gomes da Silva Filho

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/4993018002490957>

Samara Ahmad Fayad Pires

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/9460167409875200>

Isadora Barcelos Moreira

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/9153731148177531>

Luís Fernando Leite de Jesus

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<https://lattes.cnpq.br/7587701533598912>

Luiz Vinicius Pena Cardozo

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<https://lattes.cnpq.br/9352443866005872>

Gabriel Nunes Rodrigues

Discente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/0482798293241155>

Keilah Valéria Naves Cavalcante

Docente na Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Jataí, Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/5109002726268172>

RESUMO: A insegurança alimentar ainda é um tema pouco discutido no meio científico, devido ao pensamento de que seja fator de risco preocupante somente em países pobres. No entanto, observamos que a desnutrição está presente no mundo todo, e que quando inserido em períodos ontogenéticos, como gestação e lactação, serve como fator de risco para a programação metabólica da prole e impacta na saúde dos filhos durante a fase adulta. Portanto, conforme o indivíduo é exposto nas fases cruciais de desenvolvimento, pode desenvolver patologias que estão envolvidas na síndrome metabólica, como hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, e o mais preocupante são as possíveis alterações a nível comportamental, promovendo o desenvolvimento de quadros de ansiedade e depressão, desde a infância até a fase adulta.

PALAVRAS-CHAVE: Programação metabólica; Restrição alimentar; Ansiedade; Síndrome metabólica.

IMPACT OF FOOD INSECURITY ON MATERNAL BEHAVIOR AND CHILD DEVELOPMENT

ABSTRACT: Food insecurity is still a topic that is rarely discussed in the scientific community, due to the belief that it is a worrying risk factor only in poor countries. However, we have observed that malnutrition is present throughout the world, and that when inserted into ontogenetic periods, such as pregnancy and lactation, it serves as a risk factor for the metabolic programming of offspring and impacts the health of children during adulthood. Therefore, as the individual is exposed in crucial stages of development, he or she may develop pathologies that are involved in metabolic syndrome, such as hypertension, obesity, diabetes mellitus, and the most worrying are the possible changes at a behavioral level, promoting the development of anxiety and depression, from childhood to adulthood.

KEYWORDS: Metabolic programming; Food restriction; Anxiety; Metabolic syndrome.

EPIDEMIOLOGIA DA INSEGURANÇA ALIMENTAR

Os dados epidemiológicos mais recentes indicam que a insegurança alimentar afeta milhões de crianças em diferentes partes do mundo. Estima-se que cerca de 149 milhões de crianças menores de 5 anos sofram de atraso no crescimento (baixa estatura para a idade), enquanto 45 milhões enfrentam desnutrição aguda severa, com riscos aumentados de mortalidade. Esses números são particularmente alarmantes em regiões como a África Subsaariana e o Sudeste Asiático, onde a prevalência de insegurança alimentar é exacerbada por fatores como pobreza extrema, conflitos e mudanças climáticas. Em termos locais, o Brasil também enfrenta desafios significativos no combate à insegurança alimentar infantil. De acordo com dados recentes do IBGE, a insegurança alimentar aumentou nos últimos anos, atingindo milhões de crianças, com consequências diretas no desenvolvimento e na saúde dessas populações vulneráveis. A pandemia de COVID-19 agravou ainda mais a situação, limitando o acesso a programas de alimentação escolar e expondo as desigualdades estruturais na distribuição de alimentos. De acordo com o Sistema de Morbidade Hospitalar do SUS do Departamento de Informática do SUS, o número de internações e óbitos na população infanto-juvenil por desnutrição no Brasil, nos últimos 5 anos, são elevados em todas as regiões do Brasil (Figura 1). O cenário é preocupante, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, onde as taxas de internações por desnutrição em crianças menores de 1 ano são significativamente mais altas em comparação com as outras regiões, demonstrando o impacto desproporcional da insegurança alimentar nas regiões historicamente mais vulneráveis. Essas internações refletem não apenas a falta de acesso a alimentos adequados, mas também as condições socioeconômicas e de infraestrutura que agravam a insegurança alimentar nessas áreas. A desigualdade no acesso a serviços de saúde e nutrição eficazes contribui para o agravamento desses índices, dificultando o desenvolvimento saudável dessas crianças, que ficam expostas a um ciclo de pobreza e vulnerabilidade social. Além disso, os óbitos

infantis por desnutrição seguem uma distribuição semelhante, com o Nordeste registrando o maior número de mortes, 201 óbitos registrados, seguido pelo Norte, que contabilizou 141. Embora as regiões Sul e Sudeste apresentem melhores indicadores, com números significativamente menores de internações e óbitos, ainda assim são registrados casos na condição de desnutrição alimentar, o que sugere que a insegurança alimentar infantil é um problema nacional, afetando tanto áreas mais vulneráveis quanto regiões economicamente mais desenvolvidas.

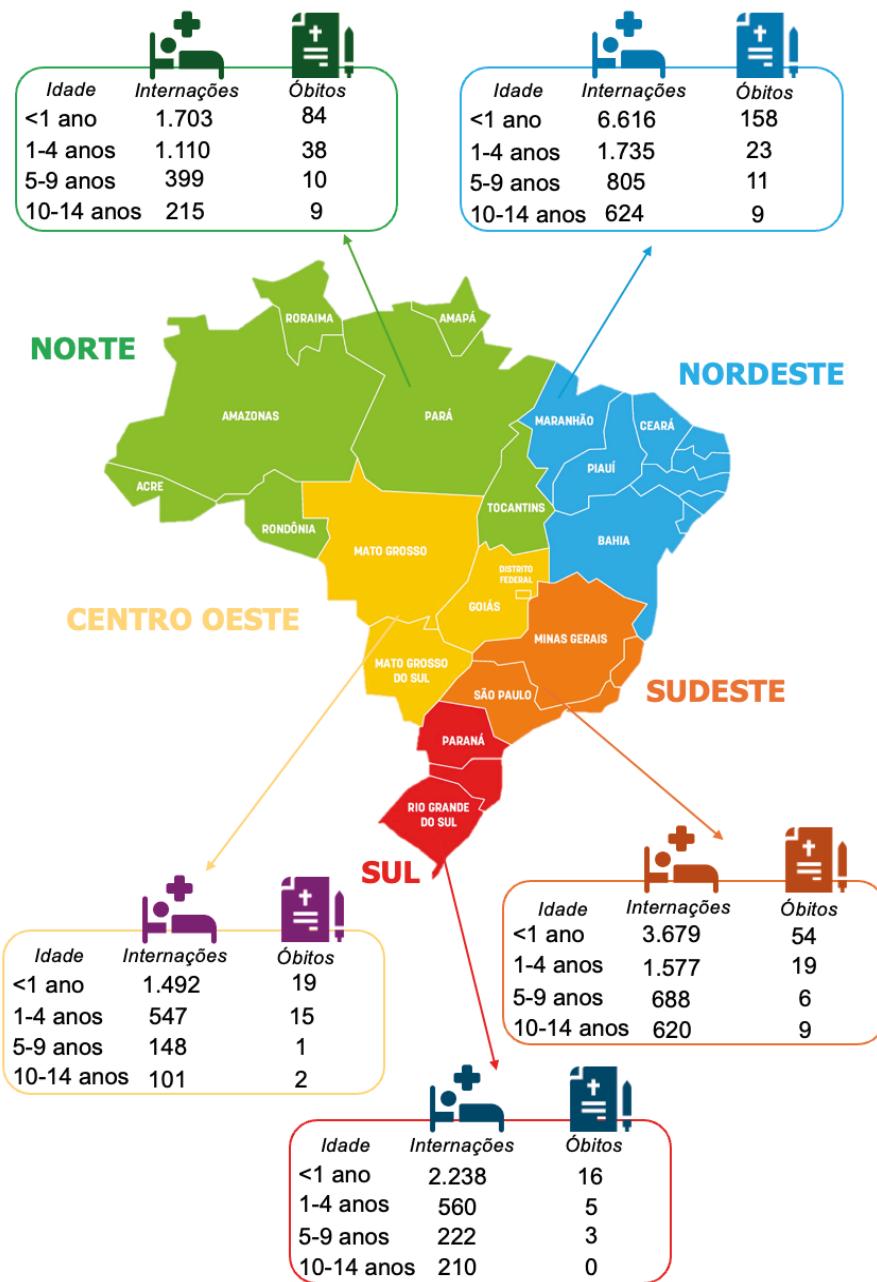


Figura 1. Mapa de internações e óbitos da população infanto-juvenil no Brasil, de 2019 até 2024.

Esses dados reforçam a necessidade urgente de políticas públicas eficazes e equitativas para combater a desnutrição infantil, garantindo que programas de suplementação alimentar e atendimento em saúde alcancem as regiões mais afetadas, promovendo o desenvolvimento saudável e reduzindo as taxas de mortalidade infantil.

A INFLUÊNCIA DA INSEGURANÇA ALIMENTAR NO AGRAVAMENTO DA SAÚDE

A desnutrição pode ser definida como a ingestão insuficiente de calorias ou nutrientes em relação à quantidade necessária para o bom funcionamento do organismo. Ela está diretamente relacionada a uma dieta pobre em macronutrientes e micronutrientes essenciais. Essa deficiência nutricional é uma forma de desnutrição responsável por grande parte da mortalidade e morbidade no mundo, principalmente em países de baixa renda. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a insegurança alimentar é um dos principais contribuintes para a carga global de doenças. Nesse sentido, pesquisas têm sido desenvolvidas com o intuito de elucidar como os mecanismos biológicos de funcionamento do corpo são afetados pela carência nutricional, levando a prejuízos no estado de saúde. A esse respeito, foram criados protocolos baseados na restrição alimentar como forma de se chegar a um estado de nutrição deficiente, para fins de estudo. Embora muito tenha sido estudado acerca do impacto da subnutrição no desenvolvimento de agravos na saúde física, como anemia ferropriva e Kwashiorkor, ainda resta muito a ser descoberto no que tange aos aspectos psicológicos. Isso porque alguns estudos epidemiológicos têm relacionado a deficiência de nutrientes a distúrbios do comportamentais, como ansiedade. Isso pode ser consequência do aumento na taxa total de cortisol diária decorrente de situações estressoras, como é o caso da restrição de alimentos. Portanto, considerando-se que a restrição alimentar seja um fator de estresse, é importante ressaltar sua capacidade de intensificar a resposta hormonal do eixo HPA (hipotálamo- pituitária- adrenal) sobre o comportamento e sobre o metabolismo energético. Essas alterações podem ser ainda mais evidentes em momentos específicos da vida em que o organismo esteja mais sensível a estresse, como é o caso da gravidez. Dado o exposto, é válido salientar que as alterações comportamentais maternas diante da restrição alimentar durante a gravidez ainda são pouco conhecidas. No entanto, dada a relevância do tema, convém analisar como esse assunto tem sido abordado pela literatura atual, a fim de relacionar as alterações metabólicas e endócrinas nesse contexto com a mudança no comportamento relacionado ao desenvolvimento de depressão e ansiedade pela mãe.

ASSOCIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO MATERNA E A PROGRAMAÇÃO METABÓLICA

A hipótese das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) propõe que fatores ambientais, especialmente durante períodos críticos de desenvolvimento, como gestação e infância, exercem um papel fundamental na determinação de riscos para doenças ao longo da vida. Essa linha de pesquisa, que surgiu a partir de observações epidemiológicas sobre a associação entre desnutrição fetal e doenças crônicas na vida adulta, tem se expandido para incluir o impacto de diversos estímulos ambientais que atuam durante as fases iniciais da vida, incluindo a fase de lactação. Nesse sentido, o conceito DOHaD está intimamente ligada a programação metabólica, onde tem sido observado que estímulos externos como mudanças na nutrição, podem interferir no metabolismo, tanto da mãe quanto da prole, promovendo alterações nos níveis hormonais durante essas fases, como: gestação, lactação, e puberdade, que são janelas cruciais do desenvolvimento. Tais alterações induzem adaptações morfológicas, metabólicas e funcionais, que podem aumentar a suscetibilidade a doenças na vida adulta. Durante essas fases, desequilíbrios nutricionais, como desnutrição ou excesso de nutrição, bem como variações hormonais, especialmente nos níveis de insulina e cortisol, geram mudanças no funcionamento do organismo. Essas alterações se manifestam em modificações morfológicas e/ou fisiológicas imediatas, com impactos na saúde na vida adulta, e estão intimamente relacionados com o desenvolvimento de doenças crônicas atuais, particularmente a obesidade e suas comorbidades, como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV). Ainda na gestação, observa-se mudanças metabólicas significativas para atender às demandas energéticas tanto da mãe quanto do feto. A resposta fetal aos estímulos vindos da mãe resulta em diversos fenótipos a partir de um único genótipo. Entre os fatores maternos que influenciam esse processo, destacam-se o índice de massa corporal (IMC) elevado, o diagnóstico de diabetes gestacional, a pré-eclâmpsia, a composição alimentar e o tabagismo durante a gravidez. No entanto na lactação, período em que a prole depende do leite materno para a nutrição, é considerada uma fase crucial para a modulação da saúde futura, principalmente por apresentar o período de produção e liberação de leptina, conhecido como *leptin surge*. Logo, alterações nas ingestões energéticas podem estar acompanhadas por modulações a nível hipotalâmico e gerar adaptações metabólicas, hormonais e comportamentais que podem moldar permanentemente o organismo em desenvolvimento. A DOHaD propõe que as influências durante a lactação não se restringem ao metabolismo, mas também afetam os padrões comportamentais da prole, com fatores nutricionais e hormonais do leite materno impactando o desenvolvimento neurológico e áreas do cérebro relacionadas ao controle do apetite, estresse e comportamento social. Estudos em modelos animais mostram que diferentes composições nutricionais durante a lactação podem alterar o comportamento, levando a aspectos como ansiedade e interação

social. Por exemplo, filhotes de ratos amamentados por mães com dietas hiperlipídicas exibem comportamentos de ansiedade e hiperatividade, enquanto aqueles com nutrição deficiente podem ter dificuldades de aprendizado. Adicionalmente, a dieta materna durante a gestação influencia o risco de obesidade na vida adulta, pois a exposição a uma dieta com restrição proteica no desenvolvimento fetal pode alterar o comportamento alimentar, levando comportamento hiperfágico. Estudos indicam que roedores alimentados com dietas pobres em proteína na gestação desenvolvem maior preferência por alimentos ricos em gordura na fase adulta. Contudo, essa alteração não ocorre se a exposição à dieta hipoproteica for breve, indicando que a duração e a intensidade da restrição proteica são fatores cruciais na programação metabólica. Desse modo, a hipótese DOHaD propõe que fatores ambientais, especialmente durante a gestação e a lactação, são fundamentais na predisposição a doenças ao longo da vida. Esta área de pesquisa, que se originou de investigações sobre a desnutrição fetal e suas associações com doenças crônicas, está intimamente relacionada à programação metabólica, que envolve adaptações morfológicas e funcionais resultantes de mudanças na nutrição e nos hormônios. Essas alterações podem aumentar a vulnerabilidade a doenças como obesidade, diabetes tipo 2 e condições cardiovasculares. Assim, durante a gestação, aspectos como o índice de massa corporal e a alimentação da mãe têm impacto no fenótipo do feto, enquanto a fase de lactação pode influenciar, também, o desenvolvimento neurológico e comportamental dos filhotes, com a composição do leite materno desempenhando um papel crucial na saúde futura. Pesquisas em modelos animais mostram que diferentes dietas das mães podem resultar em comportamentos modificados na prole, ressaltando a relevância da nutrição materna na programação metabólica e no risco de doenças na vida adulta.

INSEGURANÇA ALIMENTAR DURANTE A INFÂNCIA

A insegurança alimentar durante a infância é um problema global significativo que afeta o desenvolvimento físico, cognitivo e emocional das crianças. Ela se refere à falta de acesso consistente a alimentos nutritivos e suficientes, essenciais para garantir o crescimento adequado e a manutenção da saúde. A desnutrição infantil, em particular, continua sendo uma das principais preocupações de saúde pública em muitos países, impactando negativamente na saúde de milhões de crianças. De acordo com a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), a insegurança alimentar afeta crianças de maneira desproporcional, sendo exacerbada por fatores socioeconômicos e crises como a pandemia de COVID-19. Durante a infância, a nutrição desempenha papel crucial no desenvolvimento de tecidos, como ossos, músculos e no desenvolvimento cerebral. O déficit calórico e prejuízo na absorção de nutrientes, podem resultar em deficiências permanentes como o retard no crescimento e alterações cognitivas. Segundo *Norris, et al. 2022*, o crescimento linear das crianças em condições desfavoráveis de

nutrição está frequentemente abaixo dos padrões de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS), com variações regionais significativas, particularmente em países de baixa e média renda. Além disso, crianças afetadas pela desnutrição são mais vulneráveis a doenças infecciosas, já que a falta de nutrientes enfraquece as barreiras imunológicas. Outro efeito preocupante da insegurança alimentar na infância é o impacto no desenvolvimento neurocognitivo e emocional. Crianças que crescem em ambientes onde a alimentação é escassa frequentemente apresentam níveis elevados de estresse e ansiedade. Isso se deve à ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sistema que regula as respostas ao estresse e que, em situações de privação alimentar, pode ser continuamente ativado, levando a alterações comportamentais duradouras, como dificuldade de socialização e maior predisposição a transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão, na vida adulta.

A RESTRIÇÃO ALIMENTAR E EFEITOS COMPORTAMENTAIS NA GRAVIDEZ

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é conhecido por ser o principal regulador da liberação de cortisol. Em mamíferos, a liberação desse hormônio indica uma resposta ao estresse e ele desempenha um papel importante em diversos processos fisiológicos, como no funcionamento do metabolismo. Quando o corpo enfrenta uma oferta menor de nutrientes, como ocorre na restrição alimentar, o eixo HPA é ativado, gerando aumento nos níveis de cortisol. Esse aumento pode estar relacionado tanto ao estresse psicológico em ter sua ingestão de comida reduzida quanto ao impacto fisiológico da restrição energética. O mecanismo abordado é uma adaptação que ajuda o corpo a lidar com a escassez energética, mas a longo prazo pode causar alterações comportamentais, uma vez que há relações entre a desregulação do eixo HPA e maior suscetibilidade em desenvolver ansiedade e depressão. Nesse contexto, a restrição alimentar representa um fator de risco principalmente para mulheres grávidas, que já apresentam um nível aumentado de produção de glicocorticoides, principalmente a partir do terceiro trimestre, podendo gerar uma hiperativação do eixo HPA. Dessa forma, essa população fica mais sensível ao estresse e aos efeitos dele, podendo apresentar mudanças comportamentais. Dentre essas mudanças comportamentais provocadas pela desregulação do eixo HPA, cítase, principalmente, a ocorrência da depressão e da ansiedade em mães submetidas a uma restrição calórica, já que a insegurança alimentar familiar (HIF), condição que uma família não possui ou é privada do acesso pleno aos alimentos, pode ser considerada um estressor psicossocial intimamente conectado ao prejuízo da saúde mental em gestantes. Estudos recentes correlacionam sintomas depressivos, como irritabilidade e sentimento de vazio, e sintomas ansiosos, a exemplo do medo excessivo, à insegurança alimentar, associação essa evidenciada, sobretudo, durante a pandemia da COVID-19, a qual ocasionou o aumento da pobreza e, consequentemente, do acesso aos alimentos

pela população mundial. Como exemplo, podemos citar o impacto da pandemia na África do Sul, país com elevados níveis de desigualdade social e de pobreza, ampliadas pelo isolamento social. Destaca-se a partir do estudo Health Systems Strengthening in sub-Saharan Africa (ASSET), que mais de dois terços das mulheres perinatais sul-africanas vivem em lares submetidos à insegurança alimentar que reverbera em aumento do risco da piora da saúde mental. Assim, apesar das limitações dos estudos nesta área, existe uma associação entre a restrição calórica e o desenvolvimento de depressão e de ansiedade em mulheres grávidas, sendo esta última ainda pouco compreendida. Essa conexão faz-se concomitante às disparidades sociais, majoritariamente econômica, da população, que repercute na privação do acesso aos alimentos e exacerba o estresse social vivenciado por essas mulheres. Nesse sentido, deve-se enfatizar a importância da ampliação dos estudos nessa área comportamental para solidificar ações públicas efetivas destinadas à população em situação de vulnerabilidade social, sobretudo de insegurança alimentar familiar, haja vista a essencialidade da saúde materna não só para a mãe, mas também para o desenvolvimento do feto e para implicações futuras de ambos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insegurança alimentar é um risco de saúde pública em todo mundo, desde países subdesenvolvidos e desenvolvidos. Períodos que interferem na disponibilidade e na qualidade de alimentos, como guerras e pandemias, são pontos importantes para discutir as probabilidades das consequências que irão gerar na saúde da sociedade futuramente. Apesar de ser estímulo nutricional, vimos que alterações na ingestão impactam não somente no desenvolvimento dos indivíduos, mas sim também no comportamento, tanto da mãe quanto do filho. Uma vez que a lactante passa por períodos de restrições, o seu organismo entra em estado de alerta para fornecer todos os nutrientes necessários para seus filhos. Por fim, apesar da noção dos efeitos fisiológicos ocasionados, ainda pouco se sabe sobre as possíveis vias de sinalização que estão envolvidas e alteradas, no entanto são necessários mais estudos para possível meio de intervenção futuro.

REFERÊNCIAS

- Christian, Lisa M. “**Physiological Reactivity to Psychological Stress in Human Pregnancy: Current Knowledge and Future Directions.**” *Progress in Neurobiology*, vol. 99, no. 2, Nov. 2012, pp. 106–116, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.07.003>.
- Colling, Caitlin, et al. “**Changes in Serum Cortisol Levels after 10 Days of Overfeeding and Fasting.**” *AJP Endocrinology and Metabolism*, vol. 324, no. 6, 13 Apr. 2023, pp. E506–E513, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00181.2022>. Accessed 5 Oct. 2024.
- DIPASQUALE, Valeria; CUCINOTTA, Ugo; ROMANO, Claudio. **Acute Malnutrition in Children: pathophysiology, clinical effects and treatment.** Nutrients, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2413, 12 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082413>.

Dunkel Schetter, Christine. "Psychological Science on Pregnancy: Stress Processes, Biopsychosocial Models, and Emerging Research Issues." *Annual Review of Psychology*, vol. 62, no. 1, 10 Jan. 2011, pp. 531–558, <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.031809.130727>.

FABIANOVÁ, K. et al. **Maternal High-Energy Diet during Pregnancy and Lactation Impairs Neurogenesis and Alters the Behavior of Adult Offspring in a Phenotype-Dependent Manner.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 10, p. 5564, 16 maio 2022.

GOMES, T., MENDONÇA, C., ARAÚJO, F., PRAZERES, F., MARANHÃO, J. **RELAÇÃO ENTRE DIETA HIPOPROTEICA DURANTE A GESTAÇÃO E OBESIDADE DA PROLE.** N. REVISTA DE TRABALHOS ACADÉMICOS - UNIVERSO RECIFE, América do Norte, 4, mar. 2018. Disponível em: <http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1UNICARECIFE2&page=article&op=view&path%5B%5D=4935&path%5B%5D=3019>. Acesso em: 08 Out. 2024.

NEVILLE, M. C. et al. **Lactation and Neonatal Nutrition: Defining and Refining the Critical Questions.** Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, v. 17, n. 2, p. 167–188, jun. 2012.

Pariante, Carmine M., and Stafford L. Lightman. "The HPA Axis in Major Depression: Classical Theories and New Developments." *Trends in Neurosciences*, vol. 31, no. 9, Sept. 2008, pp. 464–468, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675469/, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>.

Rocha-Gomes, Arthur, et al. "Caloric Restriction or Cafeteria Diet from Birth to Adulthood Increases the Sensitivity to Ephedrine in Anxiety and Locomotion in Wistar Rats." *Physiology & Behavior*, vol. 236, July 2021, p. 113430, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113430>. Accessed 13 Sept. 2021.

Rodríguez-González, Guadalupe L, et al. "Importance of the Lactation Period in Developmental Programming in Rodents." *Nutrition Reviews*, vol. 78, no. Supplement_2, 28 June 2020, pp. 32–47, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa041>. Accessed 13 Oct. 2023.

ROLDÃO, Carolina Fidalgo da Cruz. **Leite materno e programação metabólica: benefícios para a saúde a curto e a longo prazo.** 2020. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2020.

SAMEERA ABUAISH; MCGOWAN, P. O. **Impacts of Maternal High-Fat Diet on Stress-Related Behaviour and the Endocrine Response to Stress in Offspring.** Springer eBooks, p. 213–225, 1 jan. 2017.

Skowronski, A.A., Shaulson, E.D., Leibel, R.L. et al. **The postnatal leptin surge in mice is variable in both time and intensity and reflects nutritional status.** *Int J Obes* **46**, 39–49 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00957-5>

Tomiyama, A Janet, et al. "Low Calorie Dieting Increases Cortisol." *Psychosomatic Medicine*, vol. 72, no. 4, 2010, pp. 357–64, <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d9523c>.

XAVIER, J. L. P.; SCOMPARIN, D. X.; RIBEIRO, P. R.; CORDEIRO, M. M.; GRASSIOLLI, S. **Metabolic imprinting: causes and consequences.** Visão Acadêmica, Curitiba, v. 16, n. 4, p. 1-12, out./dez. 2015. ISSN 1518-8361.

CAPÍTULO 3

DESENVOLVIMENTO DE DERMATITE EM DECORRÊNCIA DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA COM RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411203>

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 21/11/2024

Tayane Souza Silva

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0009-6707-0306>

Alanna Siqueira Tavares

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0002-5978-0913>

Daniela Silva Costa

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0002-0885-7722>

João Mário Alves Ferreira

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0007-3985-3544>

Louise Sofia Carneiro Madeira

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0004-1989-3125>

Luana Lopes Delgado

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0000-0965-3380>

Lucca Passaglia Dias

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0009-6396-4433>

Maria Eduarda Guillen Mayer

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0009-5627-6798>

Maria Fernanda Jacobino de Sousa

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0002-0454-6847>

Mattheus Leandro Costa de Matos

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0000-8512-4501>

Pâmella Araújo Cardoso Juscelino

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0001-4873-5175>

Taymara Christine Silva

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<https://orcid.org/0009-0005-8827-8131>

RESUMO: A radioterapia consiste em uma opção terapêutica para tumores malignos, podendo atuar em esquema adjuvante ou neoadjuvante. De modo geral, os danos causados à pele em decorrência do uso dessa terapêutica são englobados pelo conceito de radiodermatite, que, por sua vez, é subdividido em lesões agudas e crônicas. Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo identificar os fatores associados ao desenvolvimento de radiodermatite em pacientes oncológicos em tratamento contra o câncer de mama. Para tanto, este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual foram feitas buscas na plataforma PubMed, selecionando-se 20 estudos. Esses trabalhos evidenciaram a existência de dois grupos de fatores desencadeadores dessa condição no contexto do tratamento do câncer de mama: os intrínsecos, como índice de massa corporal, tamanho da mama, idade e aspectos genéticos; e os extrínsecos, como distribuição e fracionamento da radiação, tempo de exposição ao radiofármaco, bem como tratamento concomitante realizado. Conclui-se que diversos são os fatores preditivos da radiodermatite, sendo papel dos profissionais de saúde conhecerem métodos de prevenção e redução da magnitude dessa adversidade.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias da Mama; Radiodermite; Radioterapia.

DEVELOPMENT OF DERMATITIS DUE TO ONCOLOGICAL THERAPY WITH RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

ABSTRACT: Radiotherapy is a therapeutic option for the treatment of malignant tumors, that can act as an adjuvant or neoadjuvant regimen. In general, the damage caused to the skin as a result of the use of this therapy is encompassed by the concept of radiodermatitis, which, is subdivided into acute and chronic lesions. In this context, the present study aims to identify the factors associated with the development of radiodermatitis in oncology patients in treatment of breast cancer. For this purpose, the present is an integrative literature review, in which searches were conducted in the PubMed platform, selecting 20 studies. This studies demonstrated the existence of two groups of triggering factors for this condition in the context of breast cancer treatment: intrinsic factors, such as body mass index, breast size, age, and genetic aspects; and extrinsic factors, such as radiation distribution and fractionation, duration of radiopharmaceutical exposure, as well as concomitant treatments performed. It is concluded that there are several predictive factors for radiodermatitis, being the role of healthcare professionals to be aware of methods for preventing and reducing the severity of this condition.

KEYWORDS: Breast Neoplasms; Radiodermatitis; Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

A radioterapia consiste em uma opção terapêutica para tumores malignos, podendo atuar como o tratamento principal, quando curativa; associada a outros tratamentos, quando adjuvante; ou para fins de redução da massa tumoral, facilitando o tratamento principal, quando neoadjuvante. A técnica consiste no uso de radiação ionizante sobre determinado tecido, a fim de causar danos ao DNA, induzindo a morte das células tumorais, mas também das células saudáveis adjacentes ao tecido tumoral. No entanto, o dano às células normais é menos expressivo que nas células tumorais devido a uma maior capacidade de recuperação do DNA lesado, de forma que, a radioterapia é aplicada de forma fracionada, permitindo o reparo tecidual (SABAS, 2016). Quanto ao câncer de mama, a radioterapia é, muitas vezes, empregada como terapia adjuvante ao tratamento cirúrgico, a fim de prevenir recidivas e aumentar as chances de sucesso da terapêutica principal. Porém, o uso dessa tecnologia pode levar a lesões do tecido cutâneo, primeiramente com a destruição de células da camada basal da epiderme, havendo então, uma exposição da derme (PIRES *et al.*, 2008).

De modo geral, os danos causados à pele em decorrência do uso dessa terapêutica são englobados pelo conceito de radiodermatite, que, por sua vez, é subdividido em lesões agudas e crônicas (YANG *et al.*, 2020). Em um primeiro momento pós-exposição, tem início o processo inflamatório em resposta à morte celular induzida pela ação dos íons sobre o material genético das células alcançadas pela radiação. Necrose e catástrofe mitótica são alguns dos mecanismos descritos nos casos de dermatite, em que a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPS) contribui para a ativação do sistema imunológico (BORRELLI *et al.*, 2019). Associado a isso, a radiação ionizante também leva à formação de espécies reativas de oxigênio (EROS), responsáveis por causar dano não só ao DNA, mas também aos componentes celulares (BURKE; FAITHFULL; PROBST, 2022). Nessas condições, o acometimento da epiderme e da derme pode cursar com manifestações clínicas agudas da dermatite como eritema, descamação, necrose da pele, ulceração e sangramento (YANG *et al.*, 2020; BORRELLI *et al.*, 2019).

Com a evolução do cenário inicial, caracterizado pela infiltração de neutrófilos e produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas IL-1 e IL-6, tem-se a migração de monócitos e linfócitos para a região afetada. Os monócitos, ao se diferenciarem em macrófagos, passam a secretar o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), indutor de angiogênese e de migração de fibroblastos. Por fim, tem-se a secreção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) em conjunto pelos macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e epidérmicas, sendo de importante caráter fibrótico (BORRELLI *et al.*, 2019). A partir dessas alterações patológicas iniciam-se as lesões crônicas, como a telangiectasia devido à neovascularização e a fibrose devido à deposição excessiva de colágeno (BURKE; FAITHFULL; PROBST, 2022;

BORRELLI *et al.*, 2019).

Quanto aos aspectos psicossociais, as lesões da radiodermatite resultam em altos níveis de estresse aos pacientes submetidos ao tratamento, pois geram desconfortos e dores intensas, piora das doenças dermatológicas inflamatórias, além de estigmatização e afastamento social. Por isso, recomenda-se que o tratamento da radiodermatite seja realizado por uma equipe multiprofissional, incluindo o acompanhamento psicológico, tanto para melhora da qualidade de vida dos pacientes, como no manejo frente à progressão da condição (SUTHERLAND *et al.*, 2017).

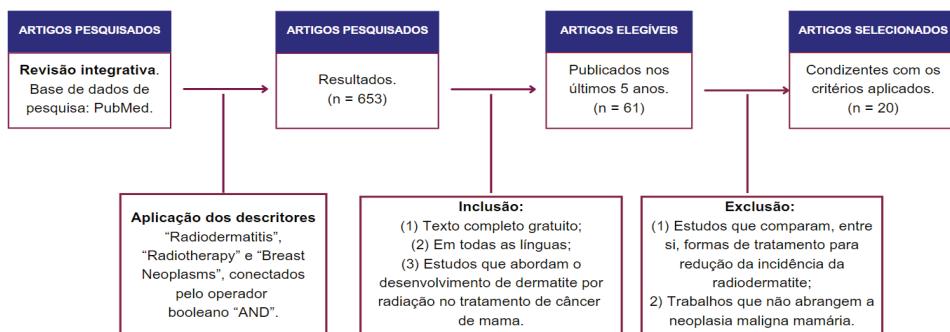
Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo identificar os fatores associados ao desenvolvimento de radiodermatite em pacientes oncológicos em tratamento contra o câncer de mama.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com buscas na plataforma Pubmed. De acordo com a plataforma DeCS/MeSH, foram utilizados os descritores em saúde “Radiodermatitis”, “Radiotherapy” e “Breast Neoplasms” com o operador booleano AND. Foram selecionados artigos escritos em qualquer língua, obtendo-se 653 resultados. Destes, foram selecionados apenas os artigos totalmente gratuitos, reduzindo a 148 trabalhos.

A partir disso, selecionaram-se apenas os trabalhos publicados nos últimos 5 anos, restando 61 artigos que foram, então, analisados para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão na pesquisa. Foram incluídos os estudos que abordavam o desenvolvimento de dermatite por radiação no tratamento de câncer de mama. Quanto aos critérios de exclusão, foram descartados os trabalhos comparativos entre tratamentos para redução da incidência da radiodermatite, visto que não se trata do escopo do presente estudo, ou os trabalhos que não abordavam o câncer de mama. Com isso, 20 artigos foram selecionados com base nos critérios aplicados.

Figura 2 - Fluxograma de seleção, inclusão e exclusão de estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Figura 1 - Fluxograma de seleção, inclusão e exclusão de estudos.

RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 20 estudos para inclusão nesta revisão, sendo que destes, 9 são estudos de coorte prospectivo (ABDELTAWAB *et al.*, 2021; BONTEMPO *et al.*, 2021; CAVALCANTE *et al.*, 2023; PASQUIER *et al.*, 2021; PARK *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2023; SEKINE *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2023; VIEIRA *et al.*, 2022), 6 são estudos de coorte retrospectivo (BEHROOZIAN *et al.*, 2021; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; EGGERT; YU; RADES, 2023; HUANG; HO; WANG, 2024; LIU *et al.*, 2022; ZYGOGIANNI *et al.*, 2020). Além das coortes, também foram incluídos, 1 ensaio clínico randomizado (KRUG *et al.*, 2020), 1 estudo observacional (MARTELLETTI *et al.*, 2021), 1 revisão sistemática (LAM *et al.*, 2019), 1 estudo transversal (VILHENA *et al.*, 2024) e 1 relato de caso (RAFIROIU; VASSIL; VALENTE, 2020).

Os estudos selecionados analisaram principalmente 2 grupos de fatores que propiciam o desenvolvimento de dermatite em decorrência da radioterapia: fatores extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos são aqueles relacionados à técnica de radiação e a tratamentos associados, enquanto os fatores intrínsecos são inerentes ao paciente. Dentre os fatores extrínsecos têm-se dose, fracionamento, frequência e tempo de exposição do radiofármaco, presença de quimioterapia prévia, tratamento hormonal concomitante e uso de antibióticos; já dentro dos fatores intrínsecos tem-se Índice de Massa Corporal (IMC), tamanho da mama, cor de pele, idade, sexo, exposição solar, etilismo entre outros (ABDELTAWAB *et al.*, 2021; BONTEMPO *et al.*, 2021; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; LIU *et al.*, 2022; PASQUIER *et al.*, 2021; SEKINE *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2022).

Técnica de Radiação

A técnica de radiação empregada no tratamento do câncer de mama foi o fator predisponente de dermatite mais abordado dentro dos artigos analisados (ABDELTAWAB *et al.*, 2021; BEHROOZIAN *et al.*, 2021; BONTEMPO *et al.*, 2021; CAVALCANTE *et al.*, 2023; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; EGGERT; YU; RADES, 2023; HUANG; HO; WANG, 2024; KRUG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2022; MARTELLETTI *et al.*, 2021; PARK *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2023; VIEIRA *et al.*, 2022; ZYGOGIANNI *et al.*, 2020). Nesse sentido, a análise deste tópico revelou que a incidência de radiodermatite apresenta caráter dose-dependente, sendo que maiores doses foram determinantes para o desenvolvimento da toxicidade cutânea (HUANG; HO; WANG, 2024; SINGH *et al.*, 2023; ZYGOGIANNI *et al.*, 2020). Associado a isso, foi constatado que a técnica de fracionamento utilizada, também teve impacto no desenvolvimento das dermatites. O método convencional foi o mais relacionado com o acometimento cutâneo (HUANG; HO; WANG, 2024), visto que o fracionamento está diretamente relacionado à distribuição da dose no tecido, o que favorece a homogeneidade desta e corrobora para a menor incidência de dermatite a partir da técnica de radioterapia hipofracionada (KRUG *et al.*, 2020). Ademais, a aplicação de dose de reforço e o alto volume de tecido irradiado também foram descritos como fatores preditivos para a dermatite (BEHROOZIAN *et al.*, 2021).

IMC

O IMC desempenha papel significativo no desenvolvimento de toxicidade cutânea durante o tratamento com radioterapia, haja vista que a sua relação direta com graus mais elevados de radioinsensibilidade individual foi amplamente registrada na literatura (CAVALCANTE *et al.*, 2023; CÓRDOBA, LACUNZA, GÜERCI, 2021; VIEIRA *et al.*, 2022). Diante disso, aproximadamente 49% das pacientes dos estudos apresentaram IMC ≥ 25 , valor que abrange as classificações de sobre peso e obesidade conforme escala preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Por sua vez, o sobre peso e a obesidade mostraram-se intimamente associados ao desenvolvimento de descamação úmida, tanto em região axilar, quanto em sulco inframamário. Isto em razão de dobras locais e pela distribuição tecidual heterogênea da radiação, ambas em razão da maior quantidade de tecido adiposo local (LIU *et al.*, 2022; VIEIRA *et al.*, 2022). Ademais, pacientes obesos apresentaram 2,87 vezes mais risco de desenvolverem radiodermatite que pacientes com IMC normal (CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021).

Características da pele

Para a avaliação da pele de pacientes, pode ser utilizada a escala de Fitzpatrick, sendo o fototipo III, caracterizado por pele morena clara, com sensibilidade normal ao sol e que se queima moderadamente, o mais frequentemente acometido pela radiodermatite

(MARTELLETTI *et al.*, 2021; VIEIRA *et al.*, 2022). A partir de uma análise radiômica de imagens da superfície da pele, evidenciou-se que após as sessões de radioterapia a pele das pacientes tornava-se mais avermelhada e escura, diretamente proporcional à dose de radiação utilizada (PARK *et al.*, 2023). À medida que a pele se danificava pela radiação, a pigmentação da pele nos seios irradiados se intensificava, demonstrando uma relação direta entre o acúmulo de melanina e os danos advindos da radiação (PARK *et al.*, 2023). Dentre os estudos, o grau de pigmentação da pele ainda é abordado de maneira controversa, uma vez que algumas pesquisas o consideram como protetor (VIEIRA *et al.*, 2022) à radiação em contraste a outros trabalhos que relatam o seu papel na intensificação da dermatite, especialmente na população negra (PARK *et al.*, 2023).

Volume das mamas

O tamanho dos seios foi uma das primeiras características conhecidas por influenciar a toxicidade cutânea aguda, uma vez que o maior volume das mamas e a circunferência peitoral, assim como ocorre no sobrepeso e obesidade, estão relacionados ao surgimento de dobras e de acúmulos de tecidos os quais, por conseguinte, requerem a aplicação de doses de radiação mais elevadas, para que estruturas profundas sejam atingidas. Há uma estreita correlação entre IMC, volume das mamas e fatores predisposição a reações cutâneas como: aumento da sensibilidade e dor local, edema e descamação (BONTEMPO *et al.*, 2021; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; MARTELLETTI *et al.*, 2021; VIEIRA *et al.*, 2022). Portanto, vários estudos relatam a interferência desse importante fator intrínseco na incidência e gravidade das lesões, tendo em vista que pacientes com mamas médias e grandes apresentam risco aproximadamente 5 vezes maior de desenvolver radiodermatite do que aquelas com mamas pequenas (BEHROOZIAN *et al.*, 2021; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021).

Idade

A idade é um dos fatores preditores de reações cutâneas graves mais importantes, visto que a idade avançada associa-se a um maior risco de toxicidade em decorrência da menor tolerância do tecido saudável à radiação. Isto é resultante da redução do fluxo sanguíneo, do baixo reparo tecidual e do esgotamento das células-tronco teciduais, com consequente diminuição das reservas funcionais do tecido e de sua capacidade regenerativa (BONTEMPO *et al.*, 2021; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; LIU *et al.*, 2022; MARTELLETTI *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, os estudos apontaram que mulheres

com mais de 59 anos tiveram maior tendência à radiotoxicidade graus 3 e 4 quando comparadas às mulheres mais jovens, em que os efeitos mais brandos da radioterapia foram predominantes (CAVALCANTE *et al.*, 2023; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; LIU *et al.*, 2022).

Tabagismo, etilismo e doenças sistêmicas

A despeito do elevado potencial de exacerbação de reações inflamatórias e de repercussões vasculares promovidos pelo tabagismo, etilismo e doenças como hipertensão arterial e *diabetes mellitus* (CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; VIEIRA *et al.*, 2022), não há evidências suficientes na literatura que afirmam a relação direta entre esses fatores e o desenvolvimento de radiodermatite e suas complicações (CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021).

Regime terapêutico

O maior atrito com roupas, suor e higiene pessoal também mostraram-se diretamente relacionados à maior incidência de dermatite, sendo necessário a promoção de saúde aos pacientes antes do início da terapia, com orientações quanto ao uso de roupas mais largas, uso de desinfetantes alcoólicos e ingestão de dietas ricas em proteínas e fibras (LIU *et al.*, 2022). Além disso, alguns estudos demonstram que a orientação quanto ao uso profilático de esteroides de uso tópico contribuem para a menor incidência e gravidade da dermatite (LIU *et al.*, 2022). Ademais, a prescrição de corticosteroides tópicos, para paciente com agravamento cutâneo de dermatite, foi mais prevalente naqueles que apresentavam descamação (BEHROOZIAN *et al.*, 2021), pois tinham melhores resultados e tolerabilidade ao tratamento.

Incidência e tempo médio de aparecimento da Radiodermatite

Dos indivíduos submetidos à radioterapia, 90 a 95% desenvolvem algum grau de radiodermatite por volta de 10-14 dias após o início do tratamento (BONTEMPO *et al.*, 2021). No que tange à irradiação da mama, essa incidência aumenta ainda mais, variando de 95 a 100% (CAVALCANTE *et al.*, 2023) (BONTEMPO *et al.*, 2021). Nesse sentido, um fator que contribuiu para o retardado do surgimento das alterações cutâneas foi o uso de hidrogel e cremes para hidratação da pele, por três vezes ao dia, conforme orientação aos pacientes submetidos à radioterapia (CAVALCANTE *et al.*, 2023).

DISCUSSÃO

É constatado que o quadro da radiodermatite tem caráter dose-dependente. Parâmetros

dosimétricos, bem como a distribuição e a técnica de aplicação, são úteis para a previsão da intensidade das lesões ocasionadas por esse método terapêutico (TAKENAKA *et al.*, 2018). O acúmulo de radiofármaco estimula o aumento do desenvolvimento de sintomatologia, corroborando tal premissa de dose-dependência (BORM *et al.*, 2018). Técnicas que permitem distribuição mais homogênea da radiação, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), limitam os pontos quentes dentro do volume alvo e da pele, reduzindo assim a toxicidade cutânea (VIEIRA *et al.*, 2022). Quando comparado às técnicas convencionais, o hipofracionamento da radioterapia, em que doses fracionadas são estabelecidas em um período menor, mostrou-se com melhor prognóstico quanto à toxicidade aguda (FREITAS *et al.*, 2018). Já a radioterapia convencional acarreta a não-homogeneidade da distribuição radiofarmacológica, na qual determinada parte do tecido mamário pode receber até 120% da dose prescrita, culminando em graves lesões de pele (TAKENAKA *et al.*, 2018). Com essa análise, entende-se que o conhecimento dessa relação com a dosagem favorece uma previsão do grau de lesão e uma intervenção mais precoce, baseada nas características da alteração dermatológica desenvolvida (VIEIRA *et al.*, 2022).

Quanto à toxicidade aguda, verificou-se a possibilidade de classificação da radiodermatite a partir do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), o qual divide as lesões, de acordo com a gravidade, em grau 0 (nenhuma alteração observada), grau 1 (eritema leve, depilação e descamação seca), grau 2 (eritema doloroso, descamação úmida localizada e edema moderado), grau 3 (descamação úmida confluinte e edema significativo) e grau 4 (ulceração, hemorragia e necrose) (CAVALCANTE *et al.*, 2023; CÓRDOBA; LACUNZA; GÜERCI, 2021; HUANG; HO; WANG, 2024; LIU *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2023; VILHENA *et al.*, 2024). Em todos os trabalhos analisados, a maior frequência de radiodermatite foi de grau 1, seguida de grau 2, e uma porcentagem muito baixa de grau 3, com apenas um caso registrado de grau 4 (CAVALCANTE *et al.*, 2023; HUANG; HO; WANG, 2024; LIU *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2023; VILHENA *et al.*, 2024).

Dentre essas características analisadas, o eritema foi a alteração mais frequentemente encontrada nas radiodermatites (BONTEMPO *et al.*, 2021; SEKINE *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2022; VILHENA *et al.*, 2024). Foi observada uma predominância desse achado na região axilar, enquanto a descamação seca foi mais comum na região frontal, e a descamação úmida na região do sulco inframamário, com a consideração de que a evolução das lesões nas regiões de dobras foi interpretada como sendo um possível resultado da umidade e atrito presente nessas regiões (VIEIRA *et al.*, 2022). O eritema e a descamação apresentaram-se comumente relacionados a sintomas como prurido, queimação e dor (MARTELLETTI *et al.*, 2021).

As lesões eritematosas causadas pela radioterapia têm correlação com o tempo e evolução do tratamento. Em análise, o índice de eritema aumentou significativamente a partir da primeira semana de radioterapia, além do ressecamento da pele, que tem seu pico de prevalência entre 2 e 3 semanas de terapia (SEKINE *et al.*, 2020). Além disso,

essas alterações se mostraram com taxas cumulativas em 4, 9 ou 13 semanas (HUANG; HO; WANG, 2024), de maneira que a incidência de dermatite pode ser subestimada caso haja avaliação com tempo menor que 5 semanas, pela presença de lesões de início tardio (HUANG; HO; WANG, 2024). Outrossim, há um pico de gravidade entre 10 e 14 dias após a finalização do tratamento (PARK *et al.*, 2022), mostrando a necessidade de um acompanhamento longitudinal desses pacientes, buscando manter o cuidado dermatológico da região afetada.

Nota-se uma relação estreita entre os fatores de risco e o desenvolvimento de dermatite, entre eles o diabetes. Essa doença foi caracterizada como fator prognóstico desfavorável para toxicidade, especialmente relacionada à fibrose subcutânea tardia, em análises uni e multivariadas de radioterapia hipofracionada (ZYGOGIANNI *et al.*, 2020).

Nos estudos analisados, pôde-se inferir, também, o impacto dos cuidados dermatológicos sobre a intensidade das lesões geradas pela radioterapia no tratamento do câncer de mama. A hidratação da pele é essencial para prevenir danos cutâneos provocados pela radioterapia. Os queratinócitos, células presentes no estrato córneo externo da epiderme, possuem lipídios intracelulares, o que permite a formação de uma barreira transepidermica que previne a perda de água. As glândulas sebáceas, em conjunto com os queratinócitos, auxiliam na hidratação, principalmente por meio da produção do glicerol. Com a irradiação da pele, a produção de glicerol e lipídios intracelulares é comprometida, permitindo a perda de água e subsequente ressecamento da pele, o que pode intensificar os efeitos da radiação e levar ao surgimento da radiodermatite (CAVALCANTE *et al.*, 2023).

Com o objetivo de prevenir e tratar a dermatite aguda por radiação, o uso de pomadas, cremes e curativos que potencializam a hidratação da pele e auxiliam no processo de cicatrização podem ser recomendados aos pacientes (BEHROOZIAN *et al.*, 2021; CAVALCANTE *et al.*, 2023; LIU *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2022). Alguns estudos foram capazes de indicar que, apesar dos cuidados dermatológicos não evitarem o surgimento da radiodermatite, o uso correto dos agentes tópicos foi capaz de retardar o aparecimento e diminuir a intensidade das lesões quando comparado a pacientes que não fizeram uso ou o fizeram de modo irregular (CAVALCANTE *et al.*, 2023; LIU *et al.*, 2022), demonstrando a necessidade de acompanhamento antes, durante e após as sessões de radioterapia, a fim de minimizar os danos à pele da paciente.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos 20 estudos, conclui-se que a dermatite por radiação é uma condição dose-dependente com alta prevalência entre os pacientes submetidos ao tratamento para o câncer de mama. É imprescindível o conhecimento, pelas equipes multiprofissionais de saúde, dos fatores intrínsecos e extrínsecos desencadeadores da radiodermatite, com o intuito de buscarem formas de prevenção, tratamento e redução da

magnitude dessa adversidade. Além de fornecer as orientações apropriadas, cabe a esses profissionais, em conjunto, aprimorar os protocolos de manejo dessa condição clínica, a fim de garantir o seguimento adequado do planejamento terapêutico, o melhor cuidado e, assim, proporcionar melhor qualidade de vida a seus pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABDELAWAB, A. A. *et al.* **Predictive factors increasing the risk of radiation toxicity in patients with early breast cancer.** Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, v. 22, n. 1, p. 145–149, 2021.
- BEHROOZIAN, T. *et al.* **Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer.** Cancer treatment and research communications, v. 28, p. 100403, 2021.
- BONTEMPO, P. DE S. M. *et al.* **Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates.** Revista da Escola de Enfermagem da U S P, v. 55, p. e03676, 2021.
- BORM, K. J. *et al.* **Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors.** Radiation oncology (London, England), v. 13, n. 1, 2018.
- BORRELLI, M. R. *et al.* **Radiation-induced skin fibrosis: Pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics.** Annals of plastic surgery, v. 83, n. 4S Suppl 1, p. S59–S64, 2019.
- BURKE, G.; FAITHFULL, S.; PROBST, H. **Radiation induced skin reactions during and following radiotherapy: A systematic review of interventions.** Radiography (London, England: 1995), v. 28, n. 1, p. 232–239, 2022.
- CAVALCANTE, L. G. *et al.* **Incidence of radiodermatitis and factors associated with its severity in women with breast cancer: a cohort study.** Anais brasileiros de dermatologia, v. 99, n. 1, p. 57–65, 2023.
- CÓRDOBA, E. E.; LACUNZA, E.; GÜRCI, A. M. **Clinical factors affecting the determination of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer.** Radiation oncology journal, v. 39, n. 4, p. 315–323, 2021.
- EGGERT, M. C.; YU, N. Y.; RADES, D. **Radiation dermatitis and pneumonitis in patients irradiated for breast cancer.** In vivo (Athens, Greece), v. 37, n. 6, p. 2654–2661, 2023.
- FREITAS, N. M. A. *et al.* **Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation.** Revista da Associação Médica Brasileira (1992), v. 64, n. 9, p. 770–777, 2018.
- FUZISSAKI, M. DE A. *et al.* **The impact of radiodermatitis on breast cancer patients' quality of life during radiotherapy: A prospective cohort study.** Journal of pain and symptom management, v. 58, n. 1, p. 92- 99.e1, 2019.
- HUANG, E.-Y.; HO, M. W.; WANG, Y.-M. **Dosimetric correlation of acute radiation dermatitis in patients with breast cancer undergoing hypofractionated proton beam therapy using pencil beam scanning.** Journal of breast cancer, v. 27, n. 3, p. 187–200, 2024.
- KRUG, D. *et al.* **Acute toxicity of normofractionated intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost compared to three-dimensional conformal radiotherapy with sequential boost in the adjuvant treatment of breast cancer.** Radiation oncology (London, England), v. 15, n. 1, p. 235, 2020.

LAM, E. *et al.* **A systematic review and meta-analysis of clinician-reported versus patient-reported outcomes of radiation dermatitis.** *Breast (Edinburgh, Scotland)*, v. 50, p. 125–134, 2019.

LIU, D. *et al.* **Analysis of risk factors related to acute radiation dermatitis in breast cancer patients during radiotherapy.** *Journal of cancer research and therapeutics*, v. 18, n. 7, p. 1903–1909, 2022.

MARTELLETTI, L. B. S. DE J. *et al.* **Incidence of acute radiodermatitis in women with breast cancer undergoing hypofractionated radiotherapy.** *Revista brasileira de enfermagem*, v. 75, n. 1, p. e20210118, 2021.

PARK, S.-Y. *et al.* **Quantitative evaluation of radiodermatitis following whole-breast radiotherapy with various color space models: A feasibility study.** *PLoS one*, v. 17, n. 3, p. e0264925, 2022.

PARK, S.-Y. *et al.* **Quantitative radiomics approach to assess acute radiation dermatitis in breast cancer patients.** *PLoS one*, v. 18, n. 10, p. e0293071, 2023.

PASQUIER, D. *et al.* **Correlation between toxicity and dosimetric parameters for adjuvant intensity modulated radiation therapy of breast cancer: a prospective study.** *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 3626, 2021.

PIRES, A. M. T. **Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com câncer de mama submetidas a radioterapia.** *Radiologia brasileira*, v. 40, n. 6, p. 388–388, 2007.

RAFIROIU, S.; VASSIL, A.; VALENTE, S. A. **Quinolone-induced radiation recall dermatitis in breast cancer patient.** *The breast journal*, v. 26, n. 7, p. 1407–1408, 2020.

SEKINE, H. *et al.* **Non-invasive quantitative measures of qualitative grading effectiveness as the indices of acute radiation dermatitis in breast cancer patients.** *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, v. 27, n. 5, p. 861–870, 2020.

SINGH, B. *et al.* **Radiobiological modelling of radiation-induced acute skin toxicity (dermatitis): A single institutional study of breast carcinoma.** *Journal of cancer research and therapeutics*, v. 19, n. 3, p. 738–744, 2023.

SUTHERLAND, A. E.; BENNETT, N. C.; HERST, P. M. **Psychological stress affects the severity of radiation-induced acute skin reactions in breast cancer patients.** *European journal of cancer care*, v. 26, n. 6, 2017.

TAKENAKA, T. *et al.* **Correlation between dosimetric parameters and acute dermatitis of post-operative radiotherapy in breast cancer patients.** *In vivo (Athens, Greece)*, v. 32, n. 6, p. 1499–1504, 2018.

VIEIRA, L. A. C. *et al.* **Incidence of radiodermatitis in breast cancer patients during hypofractionated radiotherapy.** *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, v. 56, p. e20220173, 2022.

VILHENA, F. D. M. *et al.* **Factors associated with the quality of life of women undergoing radiotherapy.** *Revista gaúcha de enfermagem*, v. 45, p. e20230062, 2024.

YANG, X. *et al.* **Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management.** *Aging*, v. 12, n. 22, p. 23379–23393, 2020.

ZYGOGIANNI, A. *et al.* **Two hypofractionated schedules for early stage breast cancer: Comparative retrospective analysis for acute and late radiation induced dermatitis.** *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, v. 25, n. 3, p. 1315–1322, 2020.

CAPÍTULO 4

SÍNDROME DE DOWN & LEUCEMIAS: BIOLOGIA ASSOCIADA À CLÍNICA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411204>

Data de aceite: 21/11/2024

Raquel Queiroz e Silva

Universidade Federal de Jataí
Jataí - GO, Brasil
0009-0000-2116-1602

Fábio Morato de Oliveira

Universidade Federal de Jataí
Jataí - GO, Brasil
0000-0002-4821-445X

RESUMO: Crianças com síndrome de Down (SD) têm uma predisposição 10 a 20 vezes maior para desenvolver leucemia aguda em comparação com a população geral, com maior ocorrência para a leucemia mielóide. Embora pacientes com síndrome de Down, portadores de leucemia mieloide, sejam conhecidos como um subtipo com bom prognóstico, os pacientes que sofrem recaída enfrentam um prognóstico desfavorável. A leucemia linfocítica aguda na SD é considerada de mau prognóstico. A taxa de recaída dessa combinação, em comparação com seus pares sem SD, é considerada elevada. Hoje dispomos de uma melhor compreensão sobre o espectro mutacional das leucemias associadas à SD. Estudos utilizando modelos baseados em células-tronco embrionárias, células-tronco

pluripotentes induzidas e modelos animais lançaram luz sobre o mecanismo pelo qual essas mutações contribuem para a iniciação e progressão da doença. Neste capítulo, listamos o conhecimento biológico, assim como estratégias de tratamento atualmente disponíveis para leucemias associadas à SD. Focamos nos mecanismos de iniciação e progressão da leucemia em crianças com SD e destacamos os novos alvos moleculares com maior sucesso em ensaios pré-clínicos que têm potencial para avançar para a clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Down; Leucemias; LMA; LLA

DOWN SYNDROME & LEUKEMIAS: BIOLOGY ASSOCIATED WITH THE CLINIC

ABSTRACT: Leukemia compared to the general population, with a higher occurrence of myeloid leukemia. Although patients with Down syndrome and myeloid leukemia are known as a subtype with a good prognosis, those who relapse face an unfavorable outlook. Acute lymphoblastic leukemia in DS is considered to have a poor prognosis. The relapse rate for this combination, compared to their peers without DS, is considered high.

Today, we have a better understanding of the mutational spectrum of leukemias associated with DS. Studies using models based on embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and animal models have shed light on the mechanism by which these mutations contribute to the initiation and progression of the disease. In this chapter, we list the biological knowledge, as well as the treatment strategies currently available for DS-associated leukemias. We focus on the mechanisms of leukemia initiation and progression in children with DS and highlight new molecular targets with greater success in preclinical trials that have the potential to advance to the clinic.

KEYWORDS: Down syndrome; Leukemia; AML; ALL

INTRODUÇÃO

As crianças com síndrome de Down (SD, trissomia 21) têm um risco significativamente aumentado de desenvolver leucemia, tanto mielóide quanto linfóide, em comparação à população pediátrica geral. Entender os mecanismos de predisposição à leucemia relacionados à trissomia 21 constitutiva (T21) e caracterizar o panorama genético e a patogênese em múltiplos estágios das leucemias associadas à SD levaram a descobertas importantes nas últimas duas décadas. Notavelmente, muitos dos mecanismos genéticos, celulares e moleculares encontrados nas leucemias associadas à SD são relevantes em indivíduos sem SD, já que o ganho do cromossomo 21 também é frequentemente observado em malignidades hematológicas como um evento somático.

Houve progressos significativos no tratamento de crianças com leucemia mieloide da síndrome de Down (LM-SD), com a sobrevida de 5 anos, em torno de 90%. Em contraste, crianças com leucemia linfoblástica aguda, de linhagem B, associada à síndrome de Down (LLA-SD) apresentam piores desfechos do que as crianças sem SD com LLA, em parte devido à alta sensibilidade à quimioterapia. Os desfechos para leucemia refratária em crianças com SD são extremamente desfavoráveis, destacando a necessidade de melhorar a qualidade dos cuidados para essas crianças, que apresentam outros problemas de saúde associados à T21 que complicam seu tratamento quimioterápico.

EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME DE DOWN E LEUCEMIA

Estudos sobre os padrões epidemiológicos únicos de câncer em crianças com síndrome de Down (SD) incluem aqueles que identificaram um risco aumentado de leucemia, variando de um aumento de 3 a 100 vezes, sendo a verdadeira estimativa de risco de 10 a 20 vezes. A proporção de leucemias linfóides para mieloides é maior em crianças sem SD, em uma razão de 5:1, enquanto em crianças com SD essa razão é mais próxima de 1:1. Um dos maiores estudos que investigaram a incidência de leucemia em crianças com SD foi um estudo dinamarquês, que examinou 2.814 crianças com SD, com atualizações de longo prazo fornecidas em 2016. No geral, o risco cumulativo de leucemia em crianças com SD é de 2% até os 5 anos de idade e 2,5% até os 30 anos de idade. Na

leucemia linfoblástica aguda da síndrome de Down (LLA-SD), cerca de 50% dos pacientes apresentam hiperexpressão do gene **CRLF2** e 20% têm mutações no gene **JAK2**. Mutações no gene **GATA1** são observadas em quase todos os pacientes com leucemia mieloide associada à síndrome de Down (LM-SD), mas estão ausentes em crianças sem SD. A LM-SD também está associada a mutações somáticas em outros genes, sendo o grupo mais comum de alterações encontrado nos genes que codificam os efetores do complexo **coesina**, bem como reguladores epigenéticos.

Outro aspecto incomum do espectro de cânceres na SD é a frequência reduzida de tumores sólidos nesta população, exceto no caso de câncer testicular. Explicações possíveis para essa menor incidência de câncer foram discutidas em importantes estudos desenvolvidos. Com base nessas observações, recomendações de rastreamento de câncer para adultos com SD incluem a triagem de câncer de cólon semelhante ao público geral, sem necessidade de rastreamento de câncer de mama e rastreamento de câncer cervical apenas em mulheres sexualmente ativas com 25 anos ou mais. Recomenda-se o rastreamento anual do câncer testicular entre 15 e 45 anos.

LEUCEMIAS MIELOIDES E SÍNDROME DE DOWN

Os principais subconjuntos clínicos de leucemias associadas à síndrome de Down (SD) são: (i) mielopoiése anormal transitória (TAM); (ii) LM-SD com mutação no gene **GATA1s**; e (iii) leucemia linfoblástica aguda da síndrome de Down (LLA-SD). Um estudo recente que examinou o risco de leucemia em uma coorte de 3,9 milhões de crianças, das quais 4.401 tinham SD, documentou um risco estatisticamente significativo de leucemia mieloide aguda (LMA) antes dos 5 anos de idade, com o risco sendo maior para LM-SD (Rethoré e cols., 2020). Isso levanta a questão de saber se todas as crianças com SD devem ser rastreadas empiricamente para **GATA1s**. Abordagens de intervenção precoce, como o ensaio de prevenção TMD 2007 (TMD07), no qual 102 bebês com SD e sintomas clínicos de TAM foram tratados no diagnóstico ou 8 semanas após a detecção positiva de doença residual mínima (MRD), utilizando quimioterapia com dose baixa de citarabina, mostraram uma redução na mortalidade relacionada à TAM, mas não impediram a progressão futura para LM-SD.

ALM-SD pode estar associada a baixos níveis sanguíneos e a blastos na medula óssea, que podem ser inferiores a 20% na medula e geralmente mostram um fenótipo megacariocítico (anteriormente classificada como leucemia megacariocítica aguda em crianças com SD). O envolvimento do sistema nervoso central e as translocações cromossômicas são observados com mais frequência na leucemia megacariocítica aguda não associada à SD do que na LM-SD. Os blastos da SD são hipersensíveis à quimioterapia, especialmente à citarabina, etoposídeo e antraciclinas. Os desfechos para crianças com LM-SD são favoráveis, com uma sobrevida livre de eventos que se aproxima de 90%. A experiência inicial no tratamento

mostrou que a quimioterapia intensiva em alta dose não era benéfica para crianças com LM-SD, devido à alta mortalidade relacionada ao tratamento.

Posteriormente, os médicos introduziram protocolos de quimioterapia direcionados para a leucemia mieloide específica da SD, que visavam uma redução progressiva da intensidade do tratamento e conseguiram reduzir tanto a mortalidade relacionada ao tratamento quanto a cardiotoxicidade. Um estudo recente do Grupo de Oncologia Infantil (COG) em crianças com LM-SD reduziu a intensidade do tratamento por meio de abordagens que incluíram: (i) redução da quimioterapia com antraciclinas; (ii) redução do etoposídeo; e (iii) identificação de pacientes com base na MRD de fluxo ou LM-SD de alto risco para tratamento com ciclos contendo catarabina em alta dose. No entanto, o ensaio foi interrompido devido à incapacidade de definir pacientes de risco padrão para omitir catarabina em alta dose com base na avaliação da MRD por citometria de fluxo. Embora esquemas de catarabina em doses muito baixas possam ser curativos, atualmente não se pode identificar um subconjunto apropriado de pacientes que possam ser curados com a redução da terapia.

No geral, os desafios do tratamento da LM-SD incluem como realizar a estratificação de risco integrando novas informações sobre subgrupos moleculares da LM-SD, como reduzir os eventos de recidiva, como melhorar os resultados para LM-SD refratária e recidivante, e como obter acesso a novos agentes para pacientes com SD, que historicamente eram rotineiramente excluídos de ensaios clínicos de fase inicial. Existe uma necessidade de uma estratégia de prevenção de leucemia em crianças com SD, se se tornar viável identificar o subconjunto de pacientes com TAM com maior risco de progressão para LM-SD e desenvolver uma intervenção precoce, segura e eficaz.

LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS E SÍNDROME DE DOWN

Uma análise de oito ensaios clínicos em dez países com características de pacientes com LLA-SD (leucemia linfooblástica aguda associada à síndrome de Down) e sem SD pareadas encontrou uma sobrevida livre de eventos (SLE) mais baixa para pacientes com LLA-SD. A sobrevida livre de eventos para pacientes com fusões **ETV6-RUNX1** foi de 79% na LLA-SD e de 96% em casos sem SD. Pacientes com LLA-SD com deleções de **IKZF1** foram também identificados como tendo o maior risco de positividade para MRD (doença residual mínima) e/ou recidiva (Laetsch, e cols., 2023).

Um estudo recente com 16 crianças com LLA-SD recidivante/refratária tratadas com terapia com células T CAR direcionadas ao CD19 encontrou desfechos clínicos e toxicidades comparáveis às das crianças sem LLA-SD, reforçando o uso potencial da imunoterapia direcionada ao CD19 para crianças com LLA-SD na primeira recidiva, na tentativa de evitar a toxicidade do transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) (Rabin, e cols., 2020).

Os dados de desfecho de casos de LLA-SD (n=743) comparados com LLA sem SD (n=21.703), tratados em quatro ensaios do COG (Children's Oncology Group) conduzidos entre 2003 e 2019, demonstram os desafios no manejo clínico da LLA-SD. Alterações citogenéticas favoráveis (como fusões **ETV6::RUNX1** e trissomia dos cromossomos 4 e 10) foram significativamente menos frequentes em LLA-SD do que em LLA sem SD (14,4% vs. 46,7%, P<0,0001), assim como alterações citogenéticas desfavoráveis (como **BCR::ABL1**, **KMT2A-R**, hipodiploidia e iAMP21) (0,7% vs. 7,2%, P<0,0001), enquanto alterações citogenéticas neutras foram mais frequentes em LLA-SD (84,9% vs. 46,2%, P<0,0001) (Rabin, e cols., 2020).

A mortalidade precoce relacionada ao tratamento foi observada entre pacientes com LLA-SD; as mortes ocorreram principalmente devido a sepse esmagadora durante períodos de neutropenia. Modificações no tratamento foram então implementadas, incluindo reduções nas doses de antraciclinas e metotrexato intravenoso, administração de resgate com leucovorina após metotrexato intratecal, redução na duração da manutenção para meninos e redução dos pulsos de vincristina/esteróide durante a fase de manutenção. Medidas aprimoradas de cuidados de suporte foram instituídas, incluindo observação hospitalar durante as fases intensamente mielossupressoras, profilaxia antibiótica e antifúngica, além de monitoramento e reposição de IgG.

O PERFIL DE RESPOSTA A MEDICAMENTOS

Esta estratégia também pode ser utilizada como uma ferramenta para identificar terapias de precisão adequadas para estabilização de intervalos em pacientes antes da imunoterapia com células CAR-T CD19. Há relatos de pacientes nos quais o perfil de resposta a medicamentos foi utilizado como uma “ponte” até o próximo tratamento, incluindo um paciente com LLA altamente quimiorresistente que passou pelo perfilamento de resposta a medicamentos e foi tratado com citarabina devido à presença de uma mutação **KRASG12D**. A carga de leucemia foi significativamente reduzida, e o paciente pôde, finalmente, prosseguir para o transplante de células-tronco hematopoiéticas em remissão. O perfil de resposta a medicamentos foi conduzido em outro paciente com fusão **CNTRL::ABL**, e identificou-se sensibilidade ao inibidor de tirosina quinase ponatinibe, que foi utilizado para estabilização da leucemia antes da terapia com células CAR-T CD19.

O perfil de resposta a medicamentos complementa as plataformas tecnológicas existentes para a oncologia de precisão, e um Conselho Internacional de Leucemia para doenças recidivantes/refratárias está agora utilizando dados de pacientes a partir de estudos de perfilamento de resposta a medicamentos. Um Conselho Pan-Europeu de Tumores de Precisão está ainda priorizando alvos e opções de terapia, incorporando o

perfil de resposta a medicamentos em ensaios clínicos de fase inicial para orientar a terapia ou terapias individualizadas, além de harmonizar o dicionário de dados e descentralizar o gerenciamento de dados.

SUSCEPTIBILIDADE E PREDISPOSIÇÃO À LEUCEMIA

O papel da T21 (trissomia 21) em perturbar a hematopoiese fetal ocorre por meio da perturbação transcricional em todo o genoma, incluindo genes que codificam fatores de transcrição, citocinas pró-inflamatórias e vários microRNAs em células-tronco e progenitoras hematopoiéticas fetais, além de células estromais. Bebês com SD exibem células-tronco hematopoiéticas (HSC) e progenitores mieloides expandidos durante a fase pré-natal, com as HSC do fígado fetal sendo significativamente direcionadas para a eritro-megacariopoiése em comparação aos controles disômicos. O impacto da T21 na hematopoiese precoce foi confirmado utilizando células-tronco pluripotentes induzidas humanas (iPSC). De fato, a reprodução da hematopoiese a partir de iPSC trisônicas mostrou que a T21 por si só é suficiente para aumentar a eritropoiese e que progenitores hematopoiéticos semelhantes aos fetais da SD têm uma capacidade aumentada de formar colônias mieloides e megacarioblásticas.

A etapa pré-leucêmica, a mielopoiese anormal transitória (TAM), que precede a LM-SD, é exclusiva da SD, sendo quase exclusivamente causada pela mutação adquirida **GATA1s** em células T21, e muitas vezes regrediu espontaneamente pouco após o nascimento (antes dos 90 dias). No entanto, em alguns casos, a mutação **GATA1s** persiste, e crianças com SD desenvolvem LM-SD. O fator de transcrição **GATA1** é um regulador mestre do desenvolvimento das células sanguíneas, especialmente da eritropoiese e megacariopoiése, e mutações são encontradas em praticamente todos os casos de TAM e LM-SD. Essa mutação somática leva à expressão de uma isoforma mais curta chamada **GATA1s**, que carece do domínio de transativação N-terminal. Essas mutações foram recentemente identificadas em anemia congênita familiar e em um subconjunto de anemia de Diamond-Blackfan que exibe diseritropoiese e dismegacariopoiése, assim como somaticamente em leucemias megacarioblásticas em crianças sem SD que apresentam um perfil genético semelhante ao da LM-SD, incluindo o ganho do cromossomo 21.

Ao aplicar estratégias de engenharia do genoma mediadas por **CRISPR/Cas9** em fígados de fetos normais e com SD, Wagenblast e Cols., (2021) mostraram que **GATA1s** induz um viés em direção à megacariopoiése e coopera com a T21 para levar a um fenótipo de TAM. Análises *in vitro* de células-tronco pluripotentes induzidas humanas derivadas de espécimes de TAM ou geneticamente modificadas para expressar **GATA1s** confirmaram que os progenitores hematopoiéticos da SD que expressam **GATA1s** estão inclinados para o compartimento mieloide-megacariocítico.

A existência de um estado pré-leucêmico na LLA-SD é atualmente desconhecida, mas resultados recentes sugerem que a T21 sozinha tem um impacto na linfopoiese B

fetal, compatível com uma origem pré-natal. Jardine e colegas descreveram o efeito da T21 na hematopoiese da medula óssea fetal com predominância de células eritroides, uma perda significativa de progenitores B e uma distorção da produção linfóide B e NK das HSC e progenitoras multipotentes da medula óssea fetal. Essas células são incapazes de gerar células B, mesmo *in vitro*. As iPSC humanas com T21 também têm uma capacidade reduzida de formar células B *in vitro*. Células T21 fetais são menos eficientes na produção de células T, e há uma ativação de padrões de expressão gênica pró-inflamatórios. A T21 também perturba a expressão gênica em células estromais, e estudos sobre a função dessas células estão atualmente em andamento.

IMPACTO DOS GENES DO CROMOSSOMO 21 NA LEUCEMIA

Modelos murinos de síndrome de Down (SD) têm sido utilizados para “caçar” oncogenes no cromossomo 21. Uma nova abordagem científica realizou uma triagem por **CRISPR** para potenciais novos oncogenes no cromossomo 21, utilizando células **CMK** (LM-SD) e identificaram **RUNX1** como um candidato. A deleção de **RUNX1** em um modelo de xenotransplante de LM-SD supriu o crescimento do enxerto. **RUNX1** é transcrito a partir de dois promotores diferentes e tem três isoformas em humanos: **RUNX1A**, **RUNX1B** e **RUNX1C**. Pacientes com LM-SD apresentam um desequilíbrio dessas isoformas, com uma proporção mais alta de **RUNX1A/RUNX1C**. **RUNX1A** bloqueia a diferenciação dos megacariócitos, enquanto a isoforma **1C** bloqueia a proliferação. A expressão de **RUNX1A** coopera com **GATA1s** para aumentar os fenótipos megacariocíticos e induzir um fenótipo semelhante ao da LM-SD *in vivo*. **RUNX1A** se liga ao parceiro de ligação de **MYC**, **MAX**, permitindo a regulação ascendente de um programa proliferativo induzido por **MYC/E2F**. **GATA1s**, associado ao **RUNX1A** sinergizam com a expressão de **miR-125b** para intensificar ainda mais um fenótipo maligno. Observações recentes sugerem que o potencial terapêutico de inibidores de **MYC**, incluindo **MYCi361**, para interromper a interação **RUNX1A/MAX** deve ser explorado na LM-SD, bem como em outras leucemias mieloides com o cromossomo 21.

ERG é um fator de transcrição da família **ETS**, muito semelhante ao **FLI1**, e ambos estão envolvidos em fusões oncogênicas encontradas no sarcoma de Ewing. Como **ERG** está localizado no cromossomo 21, estudos investigaram um possível papel da hiperexpressão de **ERG** na hematopoiese do fígado fetal, o que poderia explicar a diferenciação hematopoiética aberrante da T21 e possível envolvimento subsequente na TAM ou LM-SD. A alta expressão de **ERG** está correlacionada com mau prognóstico na leucemia mieloide aguda (LMA) e está associada a um aumento na fração de células-tronco leucêmicas. A expressão forçada de **ERG** reprime genes de diferenciação mieloide e ativa genes de auto-renovação de células-tronco hematopoiéticas (HSC).

Alterações globais na cromatina estão associadas à T21 tanto em leucemias

mieloides quanto linfóides. Estudos mostraram semelhanças transcricionais entre a SD e outras leucemias linfoblásticas agudas de células B com ganho de cromossomo 21. Eles identificaram o gene **HMGN1**, localizado em **21q22**, como um oncogene na LLA-SD e em outras leucemias linfoblásticas agudas de células B com **+21** somático. **HMGN1** é uma proteína estrutural da cromatina que descompacta a cromatina e atua em oposição à histona **H1**. A modulação dos níveis de expressão de **HMGN1** induz um aumento global na transcrição e uma desrepressão específica de genes controlados pelo complexo **PRC2** na LLA. Isso se deve a um aumento na acetilação de **H3K27** e no aumento de fatores de células B. A trissomia de **HMGN1** em um modelo murino de SD (**Ts1Rhr**) ou sua expressão ectópica promove a expansão de colônias de células pré-B e a auto-renovação, um fenótipo que pode ser revertido com **GSK-J4**, que tem como alvo o gene **HMGN1** por meio da inibição das desmetilases de histona. Modelos de perda de função demonstraram que o gene **HMGN1** é necessário para um fenótipo pró-B.

O papel do gene **HMGN1** na leucemia mieloide aguda (LMA) também foi investigado. **HMGN1** é altamente expresso em células-tronco/progenitoras e é necessário para a diferenciação de progenitores mieloides. Sua hiperexpressão em células progenitores mieloides aumenta a acessibilidade à cromatina e a transcrição no cluster **HOXA**. O domínio de ligação ao nucleossomo do gene **HMGN1** é suficiente para o fenótipo de diferenciação, e assim promove a atividade de células-tronco hematopoéticas e leucêmicas. Esse fenótipo de hiperexpressão de **HMGN1** pode ser revertido por meio do direcionamento das acetiltransferases de histonas **CBP/p300**. Um novo modelo murino de deleção condicional do gene **HMGN1** mostra um possível efeito na leucemogênese induzida por **Kmt2a-Mllt3** (anteriormente **MII-AF9**). Estudos de perfil global da cromatina durante a diferenciação mieloide normal e maligna revelaram que a acetilação de **H3K23** é uma das mudanças mais dramáticas durante a diferenciação normal versus a LMA.

Abordagens terapêuticas direcionadas a reguladores epigenéticos têm sido investigadas em modelos pré-clínicos e em pacientes. Estudos testaram a inibição do gene **LSD1** em combinação com a inibição de **JAK/STAT** em um modelo pré-clínico de LM-SD e propuseram essa combinação para futuros ensaios clínicos. Outras terapias epigenéticas, como inibidores da desacetilação de histonas ou azacitidina, foram administradas a pacientes individuais com bons resultados, apoiando ainda mais o papel das terapias epigenéticas no tratamento de leucemias associadas à SD.

MUTAÇÕES SOMÁTICAS NA LEUCEMIA ASSOCIADA À SÍNDROME DE DOWN

Importantes estudos foram fundamentais na determinação do papel das mutações no gene **GATA1s** e da T21 na condução da leucemogênese na SD, e verificou-se que genes chave do cromossomo 21 (**ERG**, **CHAF1B** e **DYRK1A**) são os responsáveis pelo risco aumentado de LM-SD em crianças com SD. Verificou-se que, além da conhecida expansão da megacariopoiese, a expressão de **GATA1s** também prejudica a eritropoiese. O fenótipo eritroide pode ser observado durante a vida fetal até pelo menos 20 meses, com o modelo murino knock-in de **Gata1s** exibindo anemia macrocítica e fibrose medular. A expressão de **GATA1s** em células eritroides está associada a grandes deficiências na regulação gênica, que podem ser resgatadas pela perda de uma cópia de **GATA2**. Esses dados reafirmam o papel fundamental do gene **GATA1** e sua alteração no comportamento eritro-megacariocítico.

Estudos de sequenciamento em larga escala anteriores evidenciaram que o complexo protéico mais frequentemente mutado na LM-SD é a coesina, um dos principais impulsionadores do dobramento tridimensional do genoma. O principal parceiro da coesina, a proteína de ligação ao DNA **CTCF**, também é recorrentemente mutada em pacientes com LM-SD. Embora ambas as proteínas também sejam frequentemente mutadas em outros tipos de câncer, é incomum encontrar ambas mutadas em frequências tão altas no mesmo tipo de câncer. A coesina e a **CTCF** são responsáveis por particionar o genoma em domínios topologicamente associados, que são unidades funcionais de regulação gênica que facilitam e limitam a gama de interações entre promotores e potenciadores. No entanto, apenas uma fração menor dos genes é altamente sensível a perturbações nos níveis de coesina ou **CTCF**. Ao esgotar a coesina em macrófagos murinos e progenitores hematopoiéticos, há uma redução dramática na expressão de genes inflamatórios, indicando um papel crucial da coesina na ativação de genes induzíveis.

A incapacidade de responder a sinais inflamatórios foi associada à incapacidade das células leucêmicas mieloides de se diferenciar, uma vez que as células-tronco hematopoiéticas normais se diferenciam em resposta à inflamação. No entanto, como o controle da expressão gênica induzível desempenha um papel na transição de TAM para LM-SD permanece uma questão não resolvida, assim como a possibilidade de interação entre a coesina/**CTCF** e a ligação da cromatina mutante **GATA1**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do progresso significativo nas últimas duas décadas em compreender os mecanismos que impulsionam a leucemia em indivíduos com síndrome de Down (SD), bem como as melhorias nos regimes de tratamento, ainda há muito a ser descoberto. As mutações somáticas do gene *GATA1* são provavelmente a característica mais distintiva da leucemia mieloide associada à SD, mas por que essas mutações são tão frequentes em neonatos com SD? Uma forte pressão seletiva está, sem dúvida, presente, mas a natureza altamente proliferativa dos progenitores do fígado fetal também pode aumentar a taxa de lesões no DNA, o que ajudaria a explicar essa frequência incomum (~25%) de mutações do gene *GATA1*. Isso levanta outra questão importante, ainda não totalmente resolvida: quais são os genes-alvo mais importantes do gene *GATA1* que são desregulados? O *GATA1* é um fator de transcrição, e qualquer vantagem seletiva adquirida pelas células é provavelmente por meio da desregulação da expressão gênica. No entanto, o gene *GATA1* de comprimento total e a versão mais curta, *GATA1s*, compartilham o mesmo domínio de ligação ao DNA, e as diferenças nos mecanismos de controle da expressão gênica ainda não estão claras. De maneira mais ampla, identificar com precisão os genes codificados pelo cromossomo 21 responsáveis pela leucemogênese abriria oportunidades terapêuticas significativas. Apesar de vários estudos em busca desses genes, a explicação mais provável é um efeito combinado, e não um único gene.

REFERÊNCIAS

- Chien CD, Nguyen SM, Qin H, Jacoby E, Fry TJ. **CRLF2/Ts1pr overexpressing acute lymphoblastic leukemia relapse is driven by chemotherapy-induced TSLP from bone marrow stromal cells.** Blood. 2015;126(23):1432-1432.
- Harvey RC, Tasian SK. **Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia.** Blood Adv. 2020;4(1):218-228.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. **Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome.** Lancet. 2000;355(9199):165-169.
- Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. **Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome.** Genet Med. 2016;18(11):1151-1157.
- Hasle H, Kline RM, Kjeldsen E, et al. **Germline GATA1s-generating mutations predispose to leukemia with acquired trisomy 21 and Down syndrome-like phenotype.** Blood. 2022;139(21):3159-3165.
- Klusmann J-H, Li Z, Böhmer K, et al. **miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia.** Genes Dev. 2010;24(5):478-490.

Labuhn M, Perkins K, Matzk S, et al. **Mechanisms of progression of myeloid preleukemia to transformed myeloid leukemia in children with Down syndrome**. Cancer Cell. 2019;36(3):340.

Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. **Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial**. J Clin Oncol. 2023;41(9):1664-1669.

Lane AA, Chapuy B, Lin CY, et al. **Triplification of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation**. Nat Genet. 2014;46(6):618-623.

Laurent AP, Siret A, Ignacimoutou C, et al. **Constitutive activation of RAS/MAPK pathway cooperates with trisomy 21 and is therapeutically exploitable in Down syndrome B-cell leukemia targeting RAS/MAPK pathway in DS-ALL**. Clin Cancer Res. 2020;26(13):3307-3318.

Maclean GA, Menne TF, Guo G, et al. **Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through in vitro differentiation of isogenic human pluripotent cells**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(43):17567-17572.

Osuna-Marco MP, López-Barahona M, López-Ibor B, Tejera ÁM. **Ten reasons why people with Down syndrome are protected from the development of most solid tumors - a review**. Front Genet. 2021;12:749480.

Rabin KR, Chen Z, Devidas M, et al. **Outcomes in children with Down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): a Children's Oncology Group (COG) report**. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):10510.

Rethoré M-O, Rouëssé J, Satgé D. **Cancer screening in adults with Down syndrome, a proposal**. Eur J Med Genet. 2020;63(4):103783.

Wagenblast E, Araújo J, Gan OI, et al. **Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome**. Science. 2021;373(6551):eabf6202.

Yoshida K, Toki T, Okuno Y, et al. **The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders**. Nat Genet. 2013;45(11):1293-1299.

CAPÍTULO 5

A ATUAÇÃO FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE E O TRATAMENTO POR MEIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411205>

Data de aceite: 22/11/2024

Felipe Moraes Alecrim

Docente da Faculdade Maurício de Nassau, Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns, AFYA

Juliana Mendes Campos Siqueira

Farmacêutica, Pós-graduanda em Oncologia e Farmácia Hospitalar

Erick Soares da Costa

Bacharel em Educação Física, Pós-graduado em Medicina do Esporte e da Atividade Física; Fisiologia e Prescrição do Exercício Clínico; Pós-graduando em Fisiologia do Exercício Aplicado ao Futebol- Graduando em Fisioterapia

João Luiz Crêspo Cavalcanti

Docente da Faculdade Maurício de Nassau, Garanhuns, Mestrando no Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, UPE

Elayne Pereira da Silva

Farmacêutica e administradora hospitalar

Walquiria Quirino de Queiroz

Enfermeira, Mestre em enfermagem, Coordenadora e Docente de enfermagem da Faculdade Maurício de Nassau Garanhuns

Simone Valença Félix Vilela

Psicopedagoga, Farmacêutica, pós-graduanda em Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, Rosevania Galdino da Silva – Farmacêutica Generalista

Rosevania Galdino da Silva

Farmacêutica Generalista

Marília Arcoverde de Holanda

Enfermeira, farmacêutica e sanitarista com Pós-graduação em Análises clínicas, Parasitologia, Análise de sistema de informação em saúde, gestão em saúde

Luiz Cézar da Silva

Enfermeiro, Mestrado pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Especialista em Urgência, Emergência e UTI, pela Faculdade Integrada Tiradentes (FITS), Especialista em Enfermagem do Trabalho (FAVENI), Graduado em Enfermagem pelo Centro de Ensino Superior de Maceió -AL, Docente de Enfermagem da Faculdade Maurício de Nassau, Garanhuns-PE

Sandro Marques de Araújo

Discente do Curso de Farmácia da Universidade Maurício de Nassau

Sueza Emília de Oliveira

Enfermeira sanitarista, especialista em urgência e emergência, especialista em obstetrícia, especialista em UTI, especialista em auditoria, especialista em enfermagem do trabalho, especialista em oncologia, especialista em gestão, vigilância e atenção básica, docente Nassau campos Garanhuns, preceptora Senac

"A persistência é o caminho do êxito."

(Charles Chaplin)

RESUMO: A esquistossomose é uma doença negligenciada de transmissão hídrica causada por vermes do gênero *Schistosoma*, é transmitida por caramujos do gênero *Biomphalaria*. O homem é o hospedeiro definitivo e o tratamento é feito com os fármacos oxamniquine e praziquantel, exclusivos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Parte dos pacientes não recebem o devido tratamento por falhas no sistema de saúde como a subnotificação, falta de profissionais de saúde ou até mesmo a negligência por parte dos pacientes em procurar tratamento. É importante, e cabe aos profissionais de saúde como o farmacêutico, elucidar a respeito da gravidade da doença, conscientizar sobre a importância da prevenção e da procura pelo tratamento ofertado pelo SUS. Com o objetivo de estudar uso dos esquistomicidas para o tratamento da esquistossomose, avaliar os fatores de risco que estão associados a doença e o papel do farmacêutico para combater e tratar os casos notificados adotou-se o método de estudo de pesquisa sistemático bibliográfica, com a técnica exploratória e abordagem qualitativa. Embora a literatura comprove que o tratamento com o medicamento de primeira escolha, praziquantel, seja eficaz, existe uma parcela da população que não faz o tratamento correto por falha de comprometimento da vigilância e do poder público. O praziquantel, por ser a única droga de tratamento, tem desvantagens por não ser eficaz em todos os casos da doença e por não ter influência nos casos de recidiva/reinfecção. Dos 29 artigos selecionados, 62,06% estão relacionados a consulta em bases de dados nos programas de combate como o DATASUS, 6,8% com inquéritos feitos a partir de dados do SANAR, 13,79% a fatores de riscos, 10,34% a estudos envolvendo derivados da oxamniquine, 3,44% a novos métodos de diagnóstico e 3,44% a novas terapias em fase pré-clínica e clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Esquistossomose. Sistema Único de Saúde. Tratamento.

PHARMACEUTICAL ACTION IN THE PREVENTION OF SCHISTOSOMIASIS AND TREATMENT THROUGH THE SINGLE HEALTH SYSTEM: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Schistosomiasis is a neglected waterborne disease caused by worms of the genus *Schistosoma* and is transmitted by snails of the genus *Biomphalaria*. Man is the definitive host and treatment is carried out with the drugs oxamniquine and praziquantel, exclusive to the Unified Health System (SUS). Some patients do not receive proper treatment due to failures in the health system such as underreporting, lack of health professionals or even negligence on the part of patients in seeking treatment. It is important, and it is up to health professionals such as pharmacists, to clarify the severity of the disease, raise awareness about the importance of prevention and seeking treatment offered by the SUS. With the aim of studying the use of schistomycides for the treatment of schistosomiasis, evaluating the risk factors that are associated with the disease and the role of the pharmacist in combating and treating reported cases, the systematic bibliographical research study method was adopted, with the exploratory technique and qualitative approach. Although the literature proves that treatment with the first-choice medication, praziquantel, is effective, there is a portion of the population that does not receive the correct treatment due to a failure to compromise surveillance and public power. Praziquantel, as the only treatment drug, has disadvantages as it is not effective in all cases of the disease and has no influence on cases of relapse/reinfection. Of the 29 articles selected, 62.06% are related to consultations in databases in combat programs such as DATASUS, 6.8% to surveys made using SANAR data, 13.79% to risk factors, 10, 34% to studies involving oxamniquine derivatives, 3.44% to new diagnostic methods and 3.44% to new therapies in the pre-clinical and clinical phase.

KEYWORDS: Schistosomiasis. Unified Health System. Treatment.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada pelo verme da classe trematoda do gênero *Schistosoma*, um helminto que habita os vasos mesentéricos do homem; sua forma intermediária se desenvolve em caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria* (KATZ; ALMEIDA 2003).

Sua transmissão ocorre devido à falta de saneamento básico, quando as fezes entram em contato com as águas ou quando o indivíduo contaminado elimina ovos do verme pelas fezes em locais próximos a rios, estes, por sua vez, ecodem e liberam o miracídio, essa forma do verme que penetra o caramujo do gênero *Biomphalaria* e se multiplica em várias larvas dentro do hospedeiro até se desenvolver em cercaria que serão liberadas na água penetrando na pele humana (TIBIRIÇÁ *et al.*, 2011).

Os primeiros registros da esquistossomose foram feitos nas bacias do Rio Nilo, África e do Yangtze, na Ásia e se alastrou por outros continentes através de fluxos migratórios e tráfico de escravos oriundos da costa ocidental da África (LEITE *et al.*, 2021). Em 1908, o pesquisador brasileiro Manoel Augusto Pirajá da Silva descobriu e identificou o *Schistosoma mansoni* no estado da Bahia (CARMO; BARRETO, 1994; COURAS; AMARAL, 2004).

A esquistossomose é considerada uma doença negligenciada por ser endêmica em regiões pobres ou de extrema pobreza que há contato direto com rios e seu tratamento, muitas vezes, é precário ou desatualizado, levando a um quadro de desigualdade social no país (PONTES, 2009).

Os avanços terapêuticos são de baixo interesse, visto que o retorno lucrativo para a indústria farmacêutica não é robusto; tornando as opções para o tratamento restrito e mesmo se tratando de uma doença crônica e endêmica, a esquistossomose é a segunda verminose que mais causa danos, impactos socioeconômicos e mortes, perdendo apenas para a malária (KING *et al.*, 2005).

A doença apresenta manifestações graves quando a carga parasitária é elevada e o contato é constante, com sua morbidade acentuada evoluindo para o desenvolvimento de doenças incapacitantes em idade produtivas, o que compromete a qualidade de vida do paciente (ENGELS *et al.*, 2002).

Por ser uma doença de notificação compulsória, o tratamento é ofertado exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é imprescindível que o exame seja feito e caso o resultado seja positivo, onde o paciente deve notificar na vigilância epidemiológica de sua cidade e a ausência de dados epidemiológicos precisos, indicam que há a necessidade de um levantamento para tratar os doentes com o medicamento especializado, praziquantel, uma vez que ele é dispensado apenas com a notificação na vigilância epidemiológica da cidade, reforçando o controle (LIESE *et al.*, 2010).

O caráter assintomático da doença pode acarretar uma evolução silenciosa e, consequentemente, de caráter mais grave, por isso, o monitoramento se faz necessário para evitar que ao longo dos anos outros casos não sejam negligenciados e subnotificados (LAMBERTICCI, 2010).

O farmacêutico possui um importante papel de otimizar o ciclo da assistência farmacêutica, melhorar a qualidade de vida de pessoas com a doença, garantindo assim a qualidade, segurança e eficácia no tratamento (MOTA *et al.*, 2008).

Sendo assim, a assistência farmacêutica aliada ao sistema de apoio diagnóstico e a terapia farmacológica adequada, são de grande importância para a saúde da população que é afetada pelo *Schistosoma mansoni*, todavia, existe certa escassez de profissionais da saúde para elencar medidas que reforcem medidas preventivas (MENDES, 2011). O medicamento não deve ser o foco principal para o combate da esquistossomose, pois há medidas de prevenção em educação em saúde que são mais eficazes, uma vez que deixa a população atenta a condições de saúde (BARROS *et al.*, 2019).

Por ser uma doença negligenciada, a esquistossomose pode causar sérios danos à saúde do infectado e causar a morte em casos mais avançados e a doença está relacionada a más condições de saneamento e o contato direto com rios contaminados pelo *Schistosoma mansoni* em seu estágio infectante ao homem, a cercária (ROLLEMBERG *et al.*, 2008). Fatores como baixa escolaridade, pobreza, falta de educação sanitária e

ausência de acompanhamento de assistência básica em saúde afeta a vida de pessoas que se encontram em situação de vulnerabilidade e que não têm acesso à informação sobre a doença (BARBOSA; SILVA 2019).

Sendo assim, uma das principais medidas que reforçam a concepção de prevenção são ações de educação em saúde para o controle da esquistossomose (MURTA *et al.*, 2014). Como profissional da saúde, o farmacêutico tem o dever de agregar a atenção a assistência farmacêutica (VIANA; LUCENA, 2022).

Este trabalho tem o objetivo fazer um levantamento sistemático na bibliografia a respeito da esquistossomose: história da doença no Brasil, contágio, estado leve e avançado da esquistossomose e o tratamento ofertado pelo SUS, onde Pernambuco é um dos estados do nordeste brasileiro que mais sofre com a disseminação da Schistosoma devido à falta de saneamento ambiental e sanitário no qual as águas não tratadas e a falta da informação a respeito do tratamento adequado acarretam em danos aos cofres públicos (SILVA *et al.*, 2019).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Revisar artigos que investigam a doença esquistossomose, fatores de risco, medidas preventivas e tratamento por meio do Sistema Único de Saúde no período de 2018 a 2023.

Objetivos Específicos

- Descrever como se dá a assistência farmacêutica frente ao combate da doença e seu tratamento;
- Fazer um comparativo da eficácia entre os fármacos praziquantel e oxaminaquine;
- Descrever a produção de revisão da literatura sobre esquistossomose e sua epidemiologia dos últimos cinco anos.

REFERENCIAL TEÓRICO

Conceitos da Epidemiologia

A comunicação e educação focada na saúde pode utilizar de várias estratégias para informar, mobilizar e conscientizar a população, esclarecendo e incentivando-a à participação no processo de cuidado coletivo, no exercício da responsabilidade social como um todo, na inserção continuada de práticas preventivas e na extinção de comportamentos de risco (MASSARA *et al.*, 2016).

Por se tratar de uma doença de notificação, a esquistossomose deve ser comunicada obrigatoriamente à autoridade de saúde e seu tratamento pode ser realizado pelo SUS, já que, esta entidade representa a prática do que está previsto em lei, como se pode verificar na constituição brasileira (SOBRINHO *et al.*, 2020). O presente estudo tem o propósito e elucidar: o ciclo de vida do verme, desde o desenvolvimento no hospedeiro intermediário, no hospedeiro definitivo e os estágios de evolução do verme no homem tornam a assistência farmacêutica como ferramenta essencial para o tratamento com as drogas capazes de tornar a recuperação efetiva ou a própria atenção farmacêutica com o conhecimento específico sobre a história da esquistossomose como uma doença negligenciada.

Esquistossomose: uma doença historicamente negligenciada

Os primeiros aspectos clínicos descritos foram realizados em 1847 pelo japonês Fuji, porém o helminto tornou-se mais conhecido em 1852 com os estudos do médico alemão Theodor Bilharz, em 1892, o médico Patrick Manson hipotetizou a possibilidade de existir duas espécies de *Schistosoma* que parasitasse o homem (SILVA, 2018).

No presente, é sabido que existem muitas espécies que parasitam o homem: *S. japonicum*, esquistossomose japonesa; *S. haematobium*, esquistossomose hematobia, vesical ou urinária; *S. intercalatum*, esquistossomose intestinal, comum em países Africanos; *S. mekongi*, esquistossomose intestinal, comum no vale do rio Mekongi, no Laos e Camboja; *S. bovis*, *S. mattheei* e *S. rodhaini*, esquistossomoses de animais, que, eventualmente, parasitam o homem na África e *S. mansoni*, espécie de interesse para a saúde pública brasileira (ZANARDI, 2018).

Em 1907, a espécie *Schistosoma mansoni* foi descrita pelo inglês Sambon, no mesmo ano o médico brasileiro Pirajá da Silva escreveu sobre a taxonomia e morfologia do verme que encontrou na Bahia, fazendo estudos com uma série de autópsias de casos humanos e inúmeros exames parasitológicos (MARCULINO, 2017). O molusco do gênero *Biomphalaria*, hospedeiro intermediário, foi descrito pela primeira por Miyaki e Suzuki, (1913) comprovando que a larva ao adentrar a pele humana transmite a doença. O ciclo evolutivo da espécie *Schistosoma mansoni* foi descrita pelo egípcio Leiper, (1915) (OLIVEIRA, 2020).

Em 1916, o médico e cientista brasileiro Adolf Lutz estudou o ciclo de vida do verme em caramujos da espécie *Biomphalaria glabrata*, fazendo a descoberta de um novo hospedeiro intermediário: *Biomphalaria straminea* (OIKAWA, 2022). No ano de 1943, Jansen tenta pela primeira vez na cidade Gameleira-PE, o tratamento quimioterápico de pacientes associado ao combate do caramujo com sais de antimônio e de cal virgem (SOUZA, 2020). Sendo assim, é notável a importância da contribuição de cientistas, estudiosos e profissionais da saúde a respeito das manifestações clínicas, fisiopatologia da doença, controle e epidemiologia (KATZ, 2018).

A esquistossomose é uma doença que se alastrou no Brasil por meio do tráfico de escravos vindos da costa do continente africano, ingressaram nos portos das cidades de Recife e Salvador para trabalhar em canaviais (ALTOÉ, 2022). A doença se expandiu pelo nordeste brasileiro formando pontes com os estados da Bahia e Rio grande do Norte, encontrando condições favoráveis à transmissão e ambiente propício para o seu desenvolvimento, se tornando um problema de saúde pública (CARVALHO *et al.*, 2007).

Apesar de os escravos oriundos da África estivessem infectados por duas espécies, *S. mansoni* e *S. haematobium*, apenas a espécie *S. mansoni* se desenvolveu no Brasil, visto que, a segunda espécie não evoluiu por não possuir a espécie própria do caramujo no país (ALTOÉ, 2022). No Brasil, o primeiro registro da infecção foi realizado no estado da Bahia em 1908 (CARMO; BARRETO, 1994; COURA; AMARAL, 2004). Porém, existem referências sobre a doença antes de se alastrar pelo Brasil, ovos foram encontrados em múmias chinesas com mais de dois mil anos (SANTOS, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a doença de Chagas, tracoma, dengue, raiva, esquistossomose, leishmaniose, cisticercose, filariose, tripanossomíase africana, oncocercose e helmintíases transmitidas pelo solo e água como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN's), causadas por parasitas ou agentes infecciosos e são endêmicas em regiões pobres (SANTOS, 2017). Sendo assim, as DTN's são doenças que causam incapacidade, morbidade e mortalidade em populações pobres e vulneráveis (OLIVEIRA, 2018).

A esquistossomose tem forte influência social, visto que, o número de casos crescentes tem ocorrido devido o fluxo migratório, a falta de saneamento básico e fatores relacionados a higiene sanitária (CARVALHO; SIQUEIRA, 2019). Embora a prevalência esteja caindo, a doença atinge 76 países e no Brasil, 18 estados brasileiros onde há locais endêmicos com índice acima de 25% (FAVRE *et al.*, 2015).

A esquistossomose, a transmissão e o contágio

Conhecida por doença do caramujo, barriga d'água ou xistosa, a esquistossomose mansoni é uma doença causada pelo verme da classe Trematoda e de espécie *schistosoma mansoni*, é uma parasitose cuja transmissão se dá pelo contato com água infectada com o verme na forma transmissível ao homem, a cercaria (ROLLEMBERG *et al.*, 2008). A transmissão ocorre quando o doente elimina ovos do verme pelas fezes em locais próximos a rios ou quando não há saneamento básico e as fezes entram em contatos com as águas, os ovos eclodem e liberam o miracidio, essa forma do verme penetra o caramujo do gênero *Biomphalaria* e se multiplicam em várias larvas dentro do hospedeiro até se desenvolver em cercaria, ser liberadas na água, e penetrar na pele humana (**Figura 1**) (TIBIRIÇÁ *et al.*, 2011).

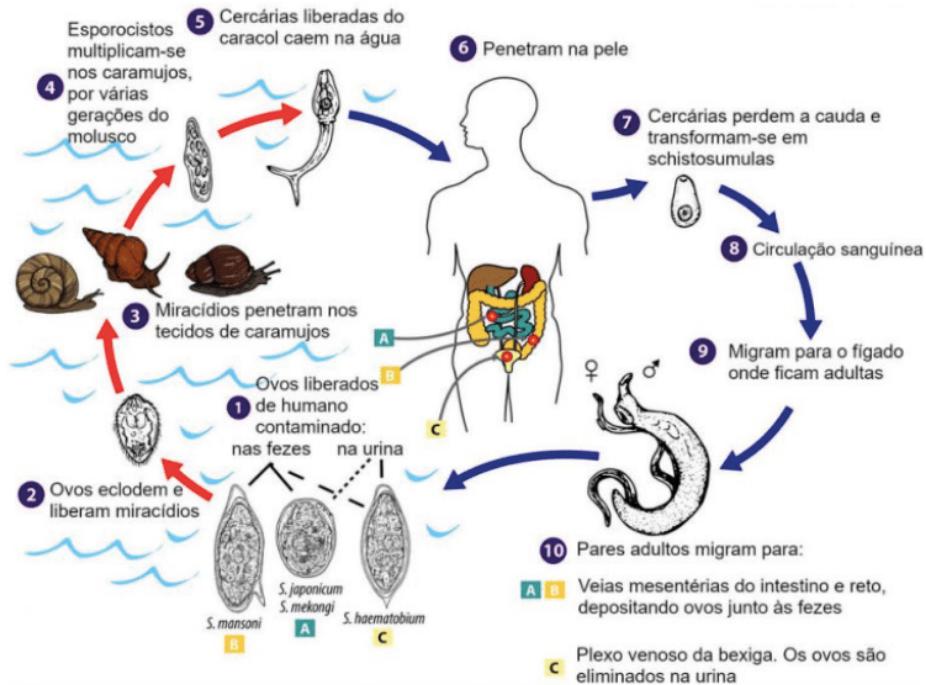


Figura 1- Ilustração do ciclo do verme no hospedeiro intermediário e definitivo

Fonte 1: <https://infoescola.com/doencas/esquistossomose>

Existem três espécies do Caramujo *Biomphalaria* que são infectadas pelo agente etiológico *Schistosoma mansoni*: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria straminea*, e *Biomphalaria tenagophila*, sendo a *B. glabrata* a principal espécie transmissora da doença esquistossomose no Brasil (TIBIRIÇÁ *et al.*, 2011). As três espécies dos gastrópodes estão dispersas por todo o país (SANTOS, 2018).

Estima-se que no Brasil cerca de 1,5 milhões de pessoas vivem em áreas sob o risco de contrair a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). A maior porcentagem dessa população encontra-se no Nordeste do país (CUNHA; GUEDES, 2012). Por sua vez, esta região apresenta 72% de casos de esquistossomose, tendo notificação em todos os seus estados; Alagoas, Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe são, inclusive, consideradas endêmicas (CARVALHO *et al.*, 2014). Para ter uma visão mais latente da problemática, observa-se, por exemplo, que entre 1999 e 2014 foram tratados no Hospital das Clínicas de Pernambuco um total de 1.943 casos de esquistossomose, sendo 1.411 destes classificados como crônicos (BARBOSA *et al.*, 2016).

Assim como a doença de Chagas, leishmaniose, tuberculose, dengue, malária e hanseníase, a esquistossomose também é uma doença classificada como negligenciada pela OMS e estão ligadas a ausência de políticas públicas preocupadas com o tratamento de águas, saneamento básico e a educação em saúde para a população (BARRETO *et al.*, 2005).

A esquistossomose torna-se uma preocupação por ser uma doença de fácil reinfeção (BARBOSA *et al.*, 2016). Após a primeira infecção é iniciado um processo de migração para a circulação sanguínea e linfa, até atingir órgãos como o coração e pulmão, os vermes chegam aos vasos sanguíneos e ao fígado onde conseguem evoluir para a forma adulta e chegar aos vasos portais mesentéricos para copular gerando novos ovos (SILVA, 2023). Em média, um a dois meses após a penetração podem causar sintomas de fraqueza, mal-estar, náusea, cefaleia e anorexia (BARBOSA; SILVA 2019). A pessoa infectada pode eliminar ovos a partir da 5° semana e durar de 6 até 20 anos, os caramujos do gênero *Biomphalaria* podem eliminar cercarias por toda sua vida, que duram em torno de um ano (REY, 2018). Uma vez dentro do organismo, o verme pode ocasionar aumento no baço e fígado (BRASIL, 2019).

O contágio se dá quando o hospedeiro definitivo doente elimina ovos nas fezes em locais próximos a correntes hídricas de água doce, ou quando não há saneamento básico e esses dejetos fecais então em contato com rios (OLIVEIRA, 2022). Em contato com a água, os ovos eclodem e liberam uma larva chamada miracídeo infectando seu hospedeiro intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria*. Dentro do molusco gastrópode, a larva tem todas as condições de se desenvolver para o próximo estágio (SILVA, 2023).

Após aproximadamente trinta dias, as larvas, no seu estágio de cercarias são excretadas do hospedeiro intermediário e ficam livres nas águas e em questão de minutos após a exposição, as cercarias penetram a pele humana e perdem sua cauda se transformando em esquistossômulos é quando o verme consegue alcançar a circulação sanguínea e depois o fígado, onde inicia o processo de amadurecimento e se tornam adultas (SIQUEIRA, 2019).

Estágios da esquistossomose

Ao penetrar a pele humana, as cercarias se transformam em esquistossômulos, que por sua vez secretam enzimas proteolíticas, ou seja, que provocam necrose tecidual devido a decomposição das proteínas. Os esquistossômulos penetram a circulação periférica alcançando o coração, pulmão e fígado, respectivamente (GONZALES, 2022).

Os vermes no sistema intra-hepático alimentam-se, desenvolvem-se e se transformam em seres dioicos, macho e fêmea por aproximadamente trinta dias. Doravante, migram acasalados via sistema porta até a artéria mesentérica inferior para a oviposição (**Figura 2**) (OIKAWA, 2022).

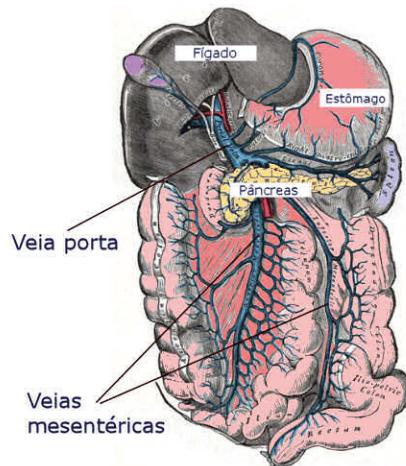


Figura 2- Localização da ooposição do *S. mansoni* – veias mesentéricas, veia porta e fígado.

Fonte 2: <https://mdsaude.com/doencas-infecciosas/parasitoses/esquistossomose/>

Em situações complexas da doença, o *Schistosoma mansoni* causa consequências hepatoesplênicas, que são a diminuição funcional do fígado, e hipertensão no sistema porta, que é o aumento da pressão sanguínea anormal na veia porta, onde o abdômen fica dilatado porque escapa plasma do sangue (Figura 3) (BARBOSA; SILVA, 2019). O verme adulto habita as vênulas do sistema porta, nas veias mesentéricas superiores e inferiores e no interior desses vasos os vermes dioicos acasalam e liberam ovos em três lugares diferentes: nas fezes, no intestino causando uma infecção local ou se alojar no fígado causando granuloma e fibrose periportal (GONZALEZ, 2022).

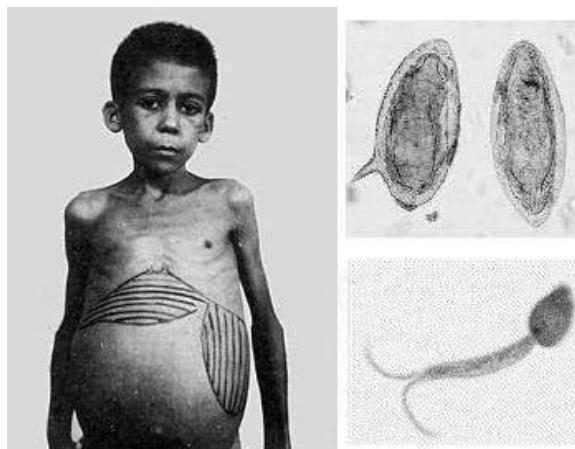


Figura 3- Consequências hepatoesplênicas e aumento abdominal “barriga d’água”

Fonte 3: informemundociencias.blogspot.com/2011/09/barriga-dagua.html

O estágio da esquistossomose pode ser classificado em forma aguda/fase inicial ou fase crônica/fase tardia, na fase crônica, há uma segunda classificação: esquistossomose hepatointestinal (EHI), esquistossomose hepática (EH) e esquistossomose hepatoesplênica (EHE) (BRASIL, 2014). A fase mais comum em locais endêmicos é a EHI, causando diarreia ou constipação, náuseas, episódios de vômitos e gases, na fase EH, o fígado e o baço podem aumentar de tamanho e consequentemente a presença de fibrose (SIQUEIRA, 2019). Na forma mais grave, a EHE, podem levar a quadros de aumento anormal de pressão sanguínea na veia porta, varizes gastresofágicas podendo causar uma hemorragia, representando a principal causa de morte no Brasil (BARRETO, 2019).

A saúde é um direito social garantido constitucionalmente, o Brasil é o único país que tem o sistema público de saúde que promove ampla inclusão social com intuito de prestar serviços abrangendo vários graus de complexidade, o que representa um grande desafio (PAIM, 2018). O Sistema Único de Saúde (SUS) é considerado uma grande conquista, pois, é um dos mais completos sistemas de saúde pública do mundo, promovendo justiça social e lutando contra a desigualdade através dos seus pilares: universalidade, equidade e integralidade (BRASIL, 2019).

Controle e tratamento da esquistossomose

A mudança nas drogas esquistosomicidas evoluíram de agentes altamente tóxicas como o niridazol, hyncanthone, lucanthone e antimoniais para drogas de uso oral e com baixa toxicidade como o oxamniquine e praziquantel. Nos países com áreas endêmicas para a esquistossomose, o medicamento de primeira escolha é o praziquantel, por possuir ação terapêutica efetiva contra as três principais espécies de *Schistosoma* infectantes ao homem (SILVA, 2023).

No cenário atual, a terapia farmacológica é possível com os fármacos oxamniquine e praziquantel, as duas drogas foram criadas no início e no final da década de 70 respectivamente, porém devido ao baixo custo e a maior eficácia para as principais espécies da *Schistosoma*, o praziquantel é o medicamento de primeira escolha. Porém, o tratamento não inviabiliza a reinfecção, levando em conta a condição de reinfecção o que implicaria gerar linhagens resistentes ao medicamento praziquantel (REZENDE, 2021).

Oxamniquine

A oxamniquine é um esquistomocida de segunda escolha que inicialmente era administrada por via intramuscular, na dose única de 7,5 mg, causando desconforto local, dores intensas e prolongadas, em razão disso, foi sintetizada a mesma droga com forma farmacêutica oral, na dose de 20 mg/kg para crianças e 15 mg/kg para adultos (GOULART, 2021) e sua fórmula química é a $C_{14}H_{21}N_3O_3$ e sua estrutura está representada na figura 4:

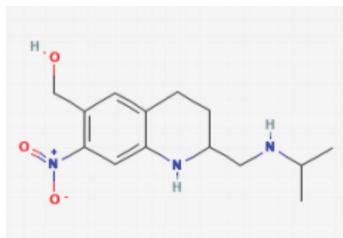


Figura 4- Representação da estrutura química do oxamniquine.

Fonte 4: PubChem, 2023

Sua meia vida dura em torno de 1,5 a 2 horas com concentração máxima de 1 a 4 horas no soro após a administração da dose de 15 mg/kg. A oxamniquine atua inibindo a síntese de ácidos nucleicos e sua excreção é em forma de metabólitos inativos na urina e não é a droga de primeira escolha por possuir ação terapêutica apenas contra o *Schistosoma mansoni*, todavia, a droga não possui atividade contra as outras espécies que acometem o homem (ARAÚJO, 2010).

A biodisponibilidade do composto oxamniquine se adequa a “Regra dos cinco” de Lipinski, os parâmetros físico-químicos necessários são: peso molecular inferior a 500, sendo que o peso do oxamniquine é de 279,33 g/mol; número de doadores de ligação de hidrogênio inferior a 5, sendo que o número de doadores de ligação do composto é de 3 ; o número de aceitadores de ligação de hidrogênio inferior a 10, sendo que o número de aceitadores de hidrogênio do composto é igual a 5 e o log P inferior a 5, sendo que o log P do composto é de 2,2 . Como mostra a Tabela 1.

	Regra dos cinco	Praziquantel
Peso Molecular Inferior a 500	Inferior a 500	279,33
Log P	Inferior a 5	2,24
Número de doadores de ligações de hidrogênio	Inferior a 5	3,0
Número de aceitadores de ligação de hidrogênio	Inferior a 10	5,0

Tabela 1: Propriedades moleculares empregadas para a avaliação da biodisponibilidade do composto oxamnipique segundo a Regra dos cinco de Lipinski.

Fonte 3- Pubchem, 2023

Praziquantel

O praziquantel é um antihelmíntico que foi desenvolvido para uso veterinário e subsequentemente para tratar humanos, sua dose recomendada para tratamento é de 40mg/kg a 60mg/kg a depender do peso corporal (REZENDE, 2021). A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o praziquantel, o esquistomicida de primeira escolha por apresentar bons resultados contra todas as espécies de *Schistosoma* que acometem o homem, ter baixa toxicidade, ser ativo em dose única oral e por ser de baixo custo (ARAÚJO, 2010). Sua

fórmula química é a $C_{19}H_{24}N_2O_2$ e sua estrutura está representada na figura 5:

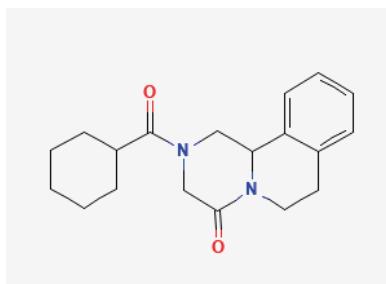


Figura 5- Representação da estrutura química do praziquantel

Fonte 5: PubChem, 2023

A biodisponibilidade do composto praziquantel se adequa a “Regra dos cinco” de Lipinski, os parâmetros físico-químicos necessários são: peso molecular inferior a 500, sendo que o peso do PZQ é de 312,4g/mol; número de doadores de ligação de hidrogênio inferior a 5, sendo que o número de doadores de ligação do composto é de 0 ; o número de aceitadores de ligação de hidrogênio inferior a 10, sendo que o número de aceitadores de hidrogênio do composto é igual a 2 e o log P inferior a 5, sendo que o log P do composto é de 2.5 . Como mostra a Tabela 2.

	Regra dos cinco	Praziquantel
Peso Molecular Inferior a 500	Inferior a 500	312,4
Log P	Inferior a 5	2,5
Número de doadores de ligações de hidrogênio	Inferior a 5	0
Número de aceitadores de ligação de hidrogênio	Inferior a 10	2,0

Tabela 2: Propriedades moleculares empregadas para a avaliação da biodisponibilidade do composto praziquantel segunda a Regra dos cinco de Lipinski.

Fonte 2: PubChem, 2023

A droga de representação 40 mg/kg ou 60mg/kg possui 80% de biodisponibilidade e alcança concentrações séricas de 0,2 a $2\mu\text{g}/\text{ml}$ após a ingestão oral e sua excreção acontece em 80% pelas fezes e urina após 24horas da administração, onde estudos comprovam que o quadro cínico do paciente influencia na biodisponibilidade do praziquantel, pacientes com diminuição acentuada da função do fígado apresentam uma menor metabolização do fármaco (VIEIRA, 2022). Mesmo em casos mais graves, como a hepatoesplenomegalia, que é o aumento do fígado e baço, o praziquantel é comprovadamente eficaz (BLANCO, 2019).

O tratamento da esquistossomose é importante para ter um controle da morbidade da transmissão, uma vez que, interromper o ciclo do verme controla a propagação da doença e há maior probabilidade para erradicar a verminose (ARAÚJO 2010). O controle da morbidade e da redução de casos são possíveis através de alguns vieses, como

políticas públicas: saneamento básico, erradicação do caramujo, tratamento das águas e rios, tratamento do doente, e educação em saúde (BRITO, 2022). O tratamento com praziquantel requer a dosagem específica por peso e idade, como mostra a tabela 1.

Crianças até 15 anos (60mg/kg)		Adultos (50mg/kg)	
Peso	nº de comprimidos	Peso	nº de comprimidos
13 – 16	1,5	27 – 32	2,5
17 – 20	2	33 – 38	3
21 – 25	2,5	39 – 44	3,5
26 – 30	3	45 – 50	4
31 – 35	3,5	51 – 56	4,5
36 – 40	4	57 – 62	5
41 – 45	4,5	63 – 68	5,5
46 – 50	5	69 – 74	6
51 – 55	5,5	75 – 80	6,5
50 – 60	6	Mais de 80	7

Tabela 3: Dosagem do comprimido praziquantel 600mg para tratamento da esquistossomose

Fonte 3: Brasil 2014 – Ministério da Saúde – Vigilância da Esquistossomose mansoni: Diretrizes técnicas, Brasília, pág. 69, 2014.

É importante salientar que crianças com menos de dois anos e idosos acima de setenta anos devem passar por uma avaliação médica criteriosa para avaliar os riscos e benefícios (CEDRAZ *et al.*, 2021). Existe a contraíndicação para pacientes com problemas hepático, renal, condição de descompensação clínica e gestantes ou lactantes (COIMBRA *et al.*, 2022).

Mecanismo de ação do praziquantel

O praziquantel é um anti-helmíntico que afeta a permeabilidade da membrana resultando em contrações nos esquistossomos, este efeito torna-se mais potentes em vermes adultos quando comparados com vermes jovens e os efeitos observados na literatura é o influxo de cálcio, inibição da captação de glicose, diminuição nos níveis de glicose e liberação de lactato (PUBCHEM, 2023).

A via de administração é oral, sua absorção é de 80% e rápida, seu metabolismo é renal, sua semi-vida é de 0,8 a 1,5 horas e seus metabólitos principais são de 4 a 5 horas, quanto a relação a sua hepatotoxicidade, o praziquantel tem raras associação a lesão hepática e alérgica tendem a ser de curta duração e não demonstram toxicidade (PUBCHEM, 2023).

Programas de combate a esquistossomose

Programas voltados para prevenir e controlar casos de esquistossomose são realizados antes mesmo da criação do SUS. No ano de 1975, começaram a ser realizadas ações por meio do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE). Este programa foi criado na Superintendência de campanha de saúde pública (Sucam), na qual realizava exames coproscópicos para identificar parasitos nas fezes, inquéritos populacionais e distribuição do medicamento oxamniquine. Na década de 80 o programa sofreu alterações, se tornando parte da rotina do programa da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), como Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), visto que mesmo com essas alterações o programa continua com o propósito, priorizando o tratamento dos doentes (SANTOS *et al.*, 2019).

Com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1990, a esquistossomose, por meio da Portaria Federal nº 1.399/1999, transfere a competência da FUNASA para os estados e municípios de maneira descentralizada, sendo responsabilidade da vigilância epidemiológica (SILVA, 2019).

Estudos com bases estatísticas tem se mostrado como norteadores para o combate e prevenção da esquistossomose. O Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) e o Plano para Redução e Eliminação das Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco (SANAR) orientam as organizações de saúde para seu combate através de coleta de dados, onde apontam as regiões de maior índice da doença (ARAÚJO *et al.*, 2019).

A redução de casos da doença entre os anos de 2010 e 2022 no Brasil foi muito significativa (**Figura 4**), visto que em 2010 o percentual de casos era de 4,7% e em 2022 foi de 2,6% reafirmando que programas para o combate e prevenção funcionam de forma positiva (ARAÚJO *et al.*, 2019).



Figura 6 - Boletim Epidemiológico I Secretaria de Vigilância em Saúde I Ministério da Saúde

Fonte 6: SISPCE. Dados atualizados em 10/2022, sujeitos a alterações

Assistência farmacêutica

A Assistência Farmacêutica como parte integrante do SUS e da Política Nacional de Saúde (PNS) prioriza garantir o acesso à medicamentos e insumos farmacêuticos para a população, presente nos princípios constitucionais da universalidade, a equidade, a integralidade, a regionalização e a hierarquização (MONTEGUTI; DIEHL, 2016). Hoje essa é uma realidade possível graças a instituição do SUS como política pública, incluindo a assistência farmacêutica, que por meio da Política Nacional de Medicamentos (PNM), publicada na Portaria nº3.916, de 30 de outubro de 1998 lutando por um serviço de saúde que integre toda a população do território brasileiro (BRASIL, 2009).

A garantia ao acesso gratuito aos medicamentos imprescritíveis é realizada pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que elenca uma lista de medicamentos necessários para tratamentos e controle de algumas doenças prevalentes no país, resultando em uma seleção de medicamentos pautada em eficácia, segurança, custo e qualidade ao usuário (NASCIMENTO *et al.*, 2015).

Doenças de notificação como malária, esquistossomose, leishmaniose, febre amarela, filariose e doença de chagas são endemias que necessitam de atenção pelo setor público, pois, são doenças negligenciadas que aumentam o quadro de pobreza e desigualdade social (LIESE *et al.*, 2010).

A indústria farmacêutica não parece muito interessada em investir em tratamentos em combate à esquistossomose, isso se dá pelo fato de a população atingida ser em sua maioria de baixa renda, de países desenvolvidos ou subdesenvolvidos (SOUZA *et al.*, 2021). Entre os anos de 2000 e 2011, apenas 4% dos medicamentos e vacinas foram sintetizados para doenças negligenciadas, o que agrava ainda mais a condição sanitária e

epidemiológica (PEDRIQUE *et al.*, 2013).

A educação em saúde é uma medida que reforça a população a nível sanitário, o Ministério da Saúde recomenda medidas como tratamento dos infectados, controle do agente causador da doença, saneamento básico ambiental, vigilância epidemiológica e alimentar programas de controle de esquistossomose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Porém, o farmacêutico também possui um papel importante para melhorar a qualidade de vida da população; a assistência farmacêutica tem o desafio de otimizar o acesso a tratamentos farmacológicos para garantir qualidade, segurança e eficácia nos tratamentos (BARROS *et al.*, 2019).

Segundo a Política Nacional de Medicamentos (PNM), a assistência farmacêutica é um grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade (VIEIRA, 2009). Ela é dividida em atenção básica, especializado e estratégico, na atenção básica os medicamentos e insumos essenciais são de nível ambulatorial, no especializado, os medicamentos são de assistência integral à saúde e o estratégico que são medicamentos para tratamento de doenças endêmicas e epidêmicas, ou seja, a assistência é parte do cuidado individual ou coletivo sendo o medicamento o principal insumo (MARIN *et al.*, 2009).

A assistência farmacêutica é o processo de planejamento, aquisição, distribuição, controle da qualidade e utilização de medicamentos voltados para a proteção e recuperação da saúde. O medicamento praziquantel é o fármaco de primeira escolha no tratamento da doença esquistossomose por ser uma droga que tem menos efeitos colaterais e por apresentar os melhores resultados comparados com outras drogas esquistosomicidas (BARROS *et al.*, 2019).

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como de natureza bibliográfica e descritiva.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão desse estudo foram artigos completos na íntegra em língua portuguesa e em inglês, publicados entre os anos de 2018 à 2023 nas plataformas Google Acadêmico, National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As palavra-chave utilizadas foram previamente investigados conforme os termos dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) para o Português e inglês; os descritores utilizados foram: “Esquistossomose AND tratamentos”, “Esquistossomose OR *Schistosoma mansoni*” e “Esquistossomose AND Oxamniquine”.

Foram excluídos estudos que não continham *Digital Object Identifier* (DOI) ou *International Standard Number* (ISSN) de publicação, aqueles que não investigaram a região do nordeste, resumos em anais de congresso, trabalhos de conclusão de curso,

dissertações, teses e estudos publicados antes de 2018.

Seleção de artigos

Realizou-se uma busca a partir das palavras-chave citadas com objetivo de compreender e descrever o cenário atual de produções acerca da esquistossomose na região nordeste, seu tratamento e medicamentos utilizados no mercado.

Para isso, procurou-se selecionar estudos que descrevessem a definição da doença, história, ciclo do verme, medidas preventivas, epidemiologia, tratamento pelo SUS e atuação farmacêutica frente ao combate à doença.

Procedimento de categorização

Após a busca 49 artigos foram obtidos, sendo que 20 destes não atenderam aos critérios e foram excluídos desse estudo, pois, não se encaixavam com o delineamento metodológico do tema proposto, restando 29 artigos analisados posteriormente.

Em seguida a categorização dos artigos foi realizada mediante semelhança em seus respectivos problemas de pesquisa, síntese de dados obtidos, título, ano de publicação, temática e principais resultados. A realização dos resultados foi concluída de maneira descritiva a partir das análises adquiridas mediante categorização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca utilizando os descritores “Esquistossomose AND tratamentos”, “Esquistossomose OR *Schistosoma mansoni*”, “Esquistossomose AND Oxamniquine” e posteriormente a seleção, foram obtidos 49 artigos, sendo que 20 destes não se encaixava com a metodologia proposta, dessa forma, foram analisados e discutidos 26 artigos científicos. O quadro 1 apresenta um breve resultado desses estudos, trazendo informações sobre o título, autor, ano de publicação, objetivo, principais resultados e conclusão.

AUTOR (ES) ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
X1 (MARTINS <i>et al.</i> , 2022)	Fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose	Revisão bibliográfica	Investigar a incidência da esquistossomose	Os resultados deste estudo demonstram que os fatores de risco para a esquistossomose são condições socioeconômicas precárias, baixo nível de escolaridade, saneamento básico deficiente e ausência de educação sanitária. Logo, faz-se necessária medidas urgentes, através da secretaria de meio ambiente, na identificação e controle de moluscos, secretaria de ação social na construção de banheiros, e educação em saúde realizado pela equipe de saúde. Todos juntos, numa ação intersetorial visando erradicar a esquistossomose na população em estudo

X2 (RODRIGUES et al., 2021)	Estudo sobre a esquistossomose com ênfase no diagnóstico e no tratamento da doença	Revisão bibliográfica	Revisar os aspectos da esquistossomose mansônica, através de literaturas, visando uma análise do diagnóstico e tratamento da doença.	No geral, os exames laboratoriais com métodos parasitológicos, imunológicos e os de imagem são essenciais. A melhoria de diagnósticos como o PO-C-CCA, tende a diminuir os custos e melhorar a abrangência e alcance, visto que é um método de fácil utilização. Seu desenvolvimento é importante para o quanto antes, ser inserido no programa de controle a saúde, por isso as pesquisas em torno deste teste têm avançado.
X3 (SANTOS et al., 2020)	Caracterização epidemiológica dos casos de infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> no estado de Sergipe, Brasil, 2008-2017	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Levantamento de dados secundários disponibilizados pelo Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN) e inseridas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)	Após análise das informações disponíveis, não houve diferença significativa entre os sexos acotados. As faixas etárias 10 a 14, 40 a 59 e 60 a 79 foram iguais estatisticamente aos indivíduos com idade entre 20 e 39 anos. A raça parda foi a mais acometida. O desfecho "morte por esquistosomose" não apresentou diferença significativa em relação à "cura", sendo um dado preocupante para a saúde pública. A região de saúde mais atingida foi Itabaiana e Aracaju. É necessário a urgência do fortalecimento e estímulo aos programas de combate à esta patologia no estado de Sergipe.
X4 (SOARES et al., 2019)	Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco através de um modelo de regressão beta	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Realizar uma avaliação epidemiológica da ocorrência de esquistossomose no Estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2007 a 2015	Observou-se que ocorreu um decréscimo no percentual de casos positivos no Estado de Pernambuco, de 10,31% para 3,01%. Verificou-se, de vulneráveis à pobreza, percentual da população em domicílios com densidade > 2 e taxa de desocupação; assim como associação inversa entre taxa de esquistossomose e as variáveis: percentual da população em domicílios com coleta de lixo e taxa de envelhecimento.
X5 (BARBOSA et al., 2019)	Inquérito malacológico em localidades endêmicas para esquistossomose em Pernambuco, Brasil	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Realizar inquérito malacológico para detectar a presença do <i>Schistosoma mansoni</i> (SM) em caramujos <i>Biomphalaria</i> em locais com e sem ações do SANAR para verificar a circulação ambiental do parasita.	Foram coletados 5.459 moluscos nesse estudo. Nas 61 localidades com atuação SANAR foram coletados 204 BG e 2.056 BS, com 10 locais (16,4%) apresentando caramujos positivos para infecção pelo SM contra 51 locais (83,6%) com caramujos sadios. Nas 60 localidades sem intervenção SANAR foram coletados 19 BG e 3.180 BS, onde 33 locais (55%) com caramujos positivos para SM e 27 locais (45%) com caramujos sadios.
X6 (MELO et al., 2019)	Esquistossomose mansônica em famílias de trabalhadores da pesca de área endêmica de Alagoas	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Analizar os aspectos epidemiológicos e clínicos envolvidos na transmissão e manifestação da esquistossomose em uma comunidade de pescadores de área endêmica de Alagoas.	A prevalência da esquistossomose foi 13,9% (pescadores), 2,1% (marisqueiras) e 2,1% (familiares). A ocorrência da infecção variou conforme gênero, idade, etnia e condição socioeconômica. A exposição ocorreu próxima ao domicílio. Observou-se autotonia e predominância de carga parasitária baixa, apresentação clínica intestinal, dor abdominal e diarreia. Não ocorreram alterações nutricionais e pressóricas associadas à parasitose. Houve receio na adesão à terapêutica medicamentosa e ao uso do fármaco esquistossomicida.
X7 (BRITO et al., 2010)	Situação epidemiológica e controle da esquistossomose em Pernambuco: estudo descritivo, 2010-2016	Pesquisa descritiva	Descrever as ações de controle e a situação epidemiológica da esquistossomose, em Pernambuco, Brasil, 2010-2016	As II, III, IV, V e XII regiões de saúde do estado, tradicionalmente endêmicas, registraram maiores percentuais médios para ações de controle (população trabalhada [6,5%, 6,0%, 2,0%, 12,0% e 13,0%], exames realizados [75,0%, 75,5%, 74,0%, 74,0% e 68,5%] e cobertura de tratamento [71,0%, 82,5%, 82,0%, 91,0% e 73,0%], respectivamente), e maiores percentuais médios para variáveis epidemiológicas (positividade [3,5%, 8,0%, 1,0%, 2,0% e 6,5%], alta carga parasitária [0,1%, 0,7%, 0,02%, 0,03% e 0,5%] e outras helmintos [4,0%, 11,0%, 4,0%, 6,0% e 8,0%], respectivamente). Deve-se ampliar as ações de controle nas regiões tradicionalmente endêmicas

X8 (NASCI- MENTO; MEI- RELLES 2020)	Análise do perfil epidemiológico da esquistosomose no Nordeste do Brasil	Pesquisa descritiva	Avaliar a incidência de casos notificados de esquistosomose e o impacto das ações do programa de controle da esquistosomose nos estados da região Nordeste do Brasil no período 2010-2017.	Verificou-se que a esquistosomose apresenta maior prevalência nos seguintes estados nordestinos: Bahia (52,9%), e Pernambuco (25,1%). A menor prevalência foi identificada nos estados do Ceará (2,45%), Rio Grande do Norte (2,05%), e Piauí (0,14%). De acordo com dados do Programa de Controle da Esquistosomose observou-se uma tendência à redução dos casos positivos, apesar de ser imprescindível assegurar o acesso à terapia a estes pacientes. Por tanto, é possível afirmar que as ações dos programas de controle contribuiram expressivamente para a redução das taxas de positividade de esquistosomose nas regiões endêmicas no nordeste brasileiro, no entanto o esforço deve ser mantido para que o Brasil deixe de integrar o rol de países endêmicos para esta doença.
X9 (HO- LANDA et al., 2020)	Caracterização epidemiológica e prevalência da esquistosomose no estado do Maranhão, Brasil	Pesquisa retrospectivo e descritivo	Descrever as características biológicas e epidemiológicas da esquistosomose nos anos de 2010 a 2016 no Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistosomose e 2010 a 2017 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do estado do Maranhão-BR.	Os dados foram tabulados nos programas TABNET e Microsoft Office Excel 2019. Foram observados 333 casos de tratamento para Esquistosomose. Destes, constatou-se que o sexo masculino foi o mais frequente nos pacientes, correspondendo a 245 (73,6%) e 52,0% dos casos notificados foram da espécie <i>Biomphalaria straminea</i> e 47,1% de <i>Biomphalaria glabrata</i> . clínica de cura apresentou 78,6% (n = 262). Os geohelmintos mais associados à esquistosomose foram <i>Ascaris lumbricoides</i> (n = 81.082; 42,1%) e Ancilostomídeos (n = 81.154; 42,1%). De acordo com o número de ovos no exame, observou-se que as notificações foram superiores a 1 a 4 ovos (72,9%). Analisou-se ainda que o total de testes correspondeu a 534.679, destes 19.999 diagnósticos positivos. Os casos confirmados pela Microrregião IBGE de residência tiveram maior incidência em Gurupi, com 192 dos casos.
X10 (SAN- TOS; CAR- DOSO 2020)	Internações por esquistosomose mansônica no estado da Bahia entre 2012 e 2016	Pesquisa descritiva	Descrever a situação epidemiológica das internações por esquistosomose mansônica no estado da Bahia entre 2012 e 2016.	No período analisado foram registradas 109 internações, sendo a maior parte população do sexo masculino (67%) e na faixa etária entre 15 a 59 anos (61%). A distribuição das internações por áreas geográficas foi heterogênea, sendo a macrorregião Leste da Bahia com maior frequência (36) e maiores gastos com as internações (R\$ 14.967,28)
X11 (SAN- TOS et al., 2023)	Indicadores epidemiológicos e operacionais do programa de controle da esquistosomose	Pesquisa descritiva, abordagem temporal retrospectiva	Realizar análise retrospectiva da situação epidemiológica da esquistosomose mansônica e descrever as ações de controle da doença no município de Feira Grande/AL, entre 2008 e 2016.	Os resultados apontam uma insuficiência nas ações de controle do PCE, além de mostrarem que os indicadores epidemiológicos apontam para um recrudescimento da doença no município, requerendo assim mais engajamento nos trabalhos de combate e prevenção a esquistosomose mansoni. Salienta-se ainda, que ações mais efetivas do PCE, podem beneficiar a população para além do diagnóstico e tratamento, podendo sensibilizar as pessoas através da educação e saúde, tornando-as sujeitos mais ativos no autocuidado e prevenção da doença.
X12 (SAN- TOS et al., 2019)	Comparativo e perfil dos infectados em esquistosomose no estado de Alagoas entre 2016 e 2017	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Analizar casos confirmados da esquistosomose em Alagoas e o perfil epidemiológico dos infectados durante os anos de 2016 / 2017	Foram confirmados 125 casos positivos em 2016 e 70 casos em 2017, o perfil dos infectados no ano de 2016 foram 59% feminino (F) e 41% Masculino (M) em 2017 56% M e 44% F. Em números os casos em 2016 foram 74 F e 51 M em 2017 39 M e 31 F. A maior faixa etária acometida em 2016 foi 20-59 anos e 2017 40-59 anos. Os municípios com maiores índices em 2016 é Joaquim Gomes, Novo Lino e Campo Grande,30, 15 e 12 e em 2017 Maceió, Campo Grande e Traipu, 22, 14 e 5 respectivamente. Totalizando 50 casos na zona urbana e 63 na rural e 12 em locais ignorados, 2017 apresentou-se 37 casos na urbana, 23 na rural e 10 em locais ignorados.

X13 (RODRIGUES et al., 2019)	Fatores de risco e possíveis causas de Esquistossomose na população residente das margens do riacho de canas em Itapicuru - BA	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Levantamento sobre os fatores de risco e possíveis causas da esquistossomose na população Ribeirinha, residentes às margens do Riacho da Fazenda Canas no município de Itapicuru-Bahia	Os resultados deste estudo mostraram que 18% da população pertence ao sexo masculino, o que representa a 36,0% da população, enquanto 32% são do sexo feminino, equivalente a 64,0% dos entrevistados. Das 24,0%, doze pessoas têm até 20 anos; 8,0% quatro pessoas estão na faixa etária de 20 (vinte) a 30 (trinta) anos, e 60,0% trinta e quatro pessoas têm de 30 ou mais anos de idade, sendo constatado que a população pesquisada é composta pela maioria absoluta de adultos. Ao ser questionado se o entrevistado ou sua família toma banho, já tomou, ou lava roupas no riacho, 98,0% responderam "SIM", enquanto 2,0%, apenas uma pessoa, respondeu "NÃO". Conclusão: Todas estas descobertas mostram a necessidade de uma educação em saúde voltada para a prevenção da esquistossomose, tendo em vista o número de casos na população Ribeirinha residentes às margens do Riacho de Canas, em se tratando da gravidade da doença.
X14 (SILVA et al., 2019)	Perfil clínico-epidemiológico de indivíduos portadores de esquistosomose em um município prioritário de pernambuco	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos diagnosticados com esquistosomose nos anos de 2013 e 2014 em Bom Jardim/PE	A amostra totalizou 197 indivíduos usuários das 11 unidades de saúde do município. A análise dos dados foi realizada com apoio do Microsoft Office Excel 2013 e do Software Estatístico SPSS. Houve prevalência do sexo masculino (64,0%), portadores com idade entre 31 a 40 anos (28,0%) e renda familiar de 1 a 3 salários mínimos (57,0%). Constatou-se que 87,0% dos indivíduos realizaram tratamento e 76% evoluíram para cura. Ao comparar a evolução dos casos com a renda mensal, obteve-se uma significância de $p = 0,039$, demonstrando que a esquistosomose é uma doença negligenciada que acomete especialmente população menos favorecida.
X15 (SOUZA et al., 2022)	Vacina contra a Esquistossomose Mansônica: uma Doença Negligenciada	Pesquisa de campo experimental	Apresentar as principais pesquisas sobre o desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose	Dos 26 artigos, os quais apontam que há apenas duas vacinas em testes clínicos, a Sm14 e a Sm-TSP2. A Sm14 (Brasil), com fase II concluída, apresentou 50-68% de proteção contra a esquistossomose. A Sm-TSP2 (EUA), ainda em fase I, apresentou proteção de 65-69%. Além destas, alguns candidatos vacinais ainda estão na fase pré-clínica, como a Sm-p80 (EUA), a SmCB (Canadá), a SmCyp (Brasil) e vacinas químéricas (Irã) que combinam抗ígenos através da imunoinformática.
X16 (SANTOS et al., 2022)	Cenário epidemiológico da esquistossomose no estado de Sergipe	Pesquisa de campo quantitativa-descritiva	Analizar epidemiologicamente a evolução dos casos de esquistossomose no Estado de Sergipe, com base em dados secundários do Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (SISPCE), disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde nos anos de 2011 a 2021.	Os estudos deste estudo demonstraram que nos últimos 10 anos houve diminuição da adesão dos municípios ao PCE e isto gerou menor número de diagnósticos da esquistossomose. Incentivo estatal à adesão municipal poderia ajudar a prevenir a disseminação da doença, já que o diagnóstico precoce permite o rápido tratamento, encerra o ciclo do Schistosoma mansoni e auxilia na prevenção de casos graves.
X17 (ROCHA et al., 2021)	Perfil epidemiológico dos casos notificados de esquistosomose mansoni ocorridos no Brasil	Pesquisa descritiva	Descrever o perfil epidemiológico dos casos notificados de esquistosomose mansoni ocorridos no Brasil no período entre 2013 e 2017	Os dados de incidência no período do estudo acumularam um total de 28.781 casos. A região Sudeste se destacou com maior número de casos, seguida pelas regiões Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sul. Minas Gerais, São Paulo e Bahia foram os que apresentaram maior incidência da doença, enquanto os estados do Acre, Roraima e Pará tiveram os menores índices.

X18 (FILHO et al., 2020)	Esquistosso- mose mansoni: análise de indicadores epi- demiológicos na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil	Pesquisa de campo explora- tória	Realizar uma análise de indicadores epi- demiológicos na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil.	Os resultados deste estudo demonstram que no ano de 2006 teve o maior número de exames rea- lizados (n = 50.073) seguido de 2012 (n = 23.688). Em 2009 foram registrados 123 (2,83%) casos po- sitivos, seguido de 2007 com 101 (2,28%) e 2006 com 84 (0,17%) casos confirmados. A baixa carga parasitária (1 a 4 ovos) representou 86% do total de casos, com cobertura de tratamento acima de 98% entre todos os infectados. Assim, foi possível verificar que o número de casos positivos para EM reduziu substancialmente nos últimos anos. Porém, apesar de São Luís ter reduzido o número de ca- sos positivos, principalmente, nos últimos três anos analizados, os indicadores epidemiológicos avalia- dos comprovam que esta parasitose continua sen- do um grave problema de saúde pública.
X19 (SILVA et al., 2021)	Prevalência de esquistosso- mose na cidade de Limoeiro Agreste de Pernambuco	Pesquisa de campo explora- tória	Analizar a prevalên- cia de esquistosso- mose no município de Limoeiro no agreste de Pernambuco entre 2014 a 2017	Constatou-se um coeficiente de incidência de 2,8% no período de 2014 a 2017 de infecção por Schis- tosoma mansoni na cidade de Limoeiro no Agreste pernambucano. A caracterização dos portadores da esquistosso- mose nessa região trata-se de uma população com faixa etária de 18 a 65 anos, sendo 75% do sexo masculino e 25% de mulheres. A pes- quisa relata que 20% dos portadores são de áreas urbanas e 80% estão localizados na zona rural e so- mente 50% dos infectados procuraram tratamento.
X20 (LEITE et al., 2020)	Análise Epi- demiológica da Esquistosso- mose Mansônica no Município de Bacuri (Área Endêmica da Baixada Oci- dental do Esta- do do Maranhão - Brasil) entre 2011 e 2020	Pesquisa de campo quantitati- va-descri- tiva	Investigar a epidemiol- ogia da esquistosso- mose no Município de Bacuri-MA, localizado em área considerada endêmica	O município apresentou alta prevalência e inci- dência de esquistosso- mose, pois de uma média de 30% da população avaliada, o a incidência média de positividade foi de 17,8%. Houve evidências de tendência temporal de aumento do percentual de localidades positivas para esquistosso- mose, au- mento do número de pessoas a serem tratadas e aumento do número de pessoas não tratadas ao longo dos anos.
X21 (DU- BEUX et al., 2019)	Avaliação do Programa do Enfrentamento às Doenças negligenciadas para o controle da esquis- tosso- mose mansônica em três municípios hiperendêmicos, Pernambuco, Brasil, 2014.	Pesquisa explora- tória	Avaliar a implantação das ações de controle da esquistosso- mose mansônica do Pro- grama de Enfrenta- mento às Doenças Negligenciadas em três municípios de Pernambuco, Brasil	Verificou-se implantação parcial nos municípios A e B 69,7%; 62,2%, enquanto o município C classifi- cou-se como implantado 79,5%; houve fragilidades de contexto relativas à comunicação entre instâ- ncias gestoras, insuficiente autonomia técnico-ge- rencial dos níveis descentralizados e instabilidade profissional; como potencialidades, identificaram- se educação permanente, articulação política, conhecimento sobre o programa e avaliação de desempenho.
X22 (SIL- VA;RO- CHA 2020)	Frequência de helmintos se- gundo os dados do programa de controle da esquistosso- mose no município de Xexéu, Pernambuco	Pesquisa de campo quantitati- va-descri- tiva	Avaliar a frequência de helmintos a partir dos dados do Pro- grama de Controle de Esquistosso- mose no município do Xexéu- PE	Verificou-se que 15,73% das amostras estavam positivas para algum tipo de parasitos, sendo ob- servada maior frequência no sexo feminino, com percentual de 54,71%, além de ser observado que a faixa etária mais acometida foi a de 12 a 18 anos (24,73%). No levantamento do grau de parasitismo, houve maior positividade de humanos monopar- asitados (80,92%), sendo o helminto S. mansoni (44,86%), o mais evidenciado.
X23 (DU- RANTE et al., 2022)	O impacto da esquistosso- mose no brasil e seus aspectos epidemiológicos	Revisão bibliográ- fica	Realizar um levantamento no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) no período de 2010 a 2017	Os resultados deste estudo demonstram que cabe aos órgãos governamentais o desenvolvimento de políticas em saúde que fomente a capacidade de desenvolvimento socioeducacional além de ampliar estruturalmente as regiões com menor cobertura sanitária

X24 (SAL- VIANO et al., 2023)	Epidemiologia da esquistosso- mose no Brasil: um estudo retrospectivo	Pesquisa de campo quantitati- va-descriti- va	Analizar os casos de Esquistosomose no Brasil, no período de 2012 a 2022	Dos 50.687 registros de notificações da doença, com média anual de 4.607,90 casos e 67,09 óbitos. As macrorregiões Sudeste e Nordeste foram responsáveis pelo maior número de casos por ano. A maioria das infecções notificadas ocorreu nas raças parda (56%) e branca (31%). A esquistosomose é uma zoonose emergente e prevalente no Brasil, sendo importante a implementação de políticas públicas intervencionistas mais eficazes para a prevenção e controle da doença.
X25 (SAN- TOS; SOA- RES 2022)	Perfil epi- de- miológico dos casos de esquistosomo- se mansônica no estado do Piauí	Pesquisa de campo quantitati- va-descriti- va	Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos confirmados de infecção por <i>Schis- tosoma mansoni</i> em municípios do Piauí, Brasil, com base em dados de notificações compulsórias da pa- rasitose no Sistema de Informação de Agravos de Notifica- ção (SINAN), de 1995 a 2017	44 casos de esquistosomose mansoni no estado do Piauí. A maioria das pessoas com <i>S. mansoni</i> é parda, 36% (n=9); com idade entre 20 e 39 anos (48,48%; n=16), 75,76% (n=25) eram do sexo masculino; 72,73% residiam principalmente em zona urbana (n=24 casos) e; 24,24% (n=8) possuíam apenas o ensino fundamental incompleto, quando considerada a escolaridade. Quanto à origem dos casos, 62,5% (n=15 casos) eram autóctones, e a maioria dos casos foram curados (87,5%, n=21). O estudo permitiu conhecer o perfil dos indivíduos piauienses acometidos pela esquistosomose mansoni. Mesmo sendo o estado uma área não endêmica, é necessário estar atento à doença, pois é um problema de saúde pública ainda recorrente e que demanda medidas de controle da doença.
X26 (RODRI- GUES; PE- REIRA 2021)	Fatores socio- ambientais na epidemiologia da esquistosso- mose no oeste da Bahia, Brasil	Pesquisa de campo quantitati- va-descriti- va	Analizar a relação entre os fatores socioambientais e casos de esquistosomose em moradores do mu- nicipípio de Barreiras, Oeste da Bahia	Os fatores ambientais como a ausência de condi- ções sanitárias adequadas com possível contamina- ção ambiental do município com os ovos do parasita e a presença de rios, córregos e represas na região com a presença do caramujão do gênero <i>Biomphalaria</i> favorecem a contaminação dos moradores prin- cipalmente da zona rural, mas também da urbana, em bairros sem infraestrutura e saneamento básico.
	Epidemiologia da esquistosso- mose no Brasil: um estudo retrospectivo	Pesquisa de campo experi- mental	Avaliar a eficácia dos melhores derivados de OXA em modelo in vivo após tratamento com dose única de 100 mg/kg por gavagem oral.	Avaliamos a eficácia dos melhores derivados de OXA em modelo in vivo após tratamento com dose única de 100 mg/kg por gavagem oral. A maior taxa de redução da carga parasitária foi obtida pelo CIDD-150303 (81,8%) contra <i>S. mansoni</i> , CIDD-0149830 (80,2%) contra <i>S. haematobium</i> e CIDD-066790 (86,7%) contra <i>S. japonicum</i> . Nós também avalia- mos a capacidade dos derivados de matar estágios imaturos, uma vez que PZQ não mata esquistosso- mas imaturos. O CIDD-0150303 demonstrou (100%) matança para todos os estágios de vida em uma con- centração final de 143 µM in vitro e redução efetiva na carga parasitária in vivo contra <i>S. mansoni</i> . Para entender como os derivados de OXA se encaixam no bolso de ligação SULT, as estruturas cristalinas de raios X do CIDD-0150303 e do CIDD-0150610 demonstram que o sítio ativo do SULT acomodará modificações adicionais em nossos compostos mais ativos à medida que os ajustamos para aumentar as propriedades farmacocinéticas favoráveis. O trata- mento com dose única de 100 mg/kg por gavagem oral com co-dose de PZQ + CIDD-0150303 reduziu a carga parasitária de parasitas resistentes a PZQ em modelo animal em 90,8%. Portanto, concluímos que CIDD-0150303, CIDD-0149830 e CIDD-066790 são novas drogas que superam algumas das limita- ções do PZQ, e o CIDD-0150303 pode ser usado com PZQ em terapia combinada.

Quadro 1: Distribuição das referências incluídas na revisão de literatura, de acordo com o autor e o ano de publicação, título do artigo, tipo de estudo, principais resultados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

Fonte: autoria própria

No artigo X1, os autores relatam que os fatores de risco para a esquistossomose estão relacionados a condições socioeconômicas precárias, baixo nível de escolaridade, saneamento básico e deficiência ou ausência de educação sanitária. Medidas através da secretaria de meio ambiente, para identificação e controle do hospedeiro intermediário; a educação em saúde para educar a população a respeito das medidas preventivas e a atuação do poder público para tomar as medidas cabíveis para tratar rios e operar os serviços de saneamento básico são medidas importantes para a erradicação da doença.

Os resultados do estudo X2, demonstram que exames laboratoriais parasitológicos, imunológicos e de imagens são essenciais para detecção da esquistossomose. Para os autores, o diagnóstico com o método POC-CCA deve ser visto como um método promissor, de fácil utilização e de baixo custo, na qual seu desenvolvimento é importante para ser inserido no programa de controle a saúde. Devido a crescente casos da esquistossomose notificados, faz-se necessário a aplicação de medidas profiláticas e a administração terapêutica correta. Por este motivo o diagnóstico preciso é necessário, uma vez que possibilita a identificação da doença, notificação e tratamento pelo SUS.

Os autores do X3, apontam que o sexo não influencia nos indivíduos acometidos pela doença esquistossomose e que há notificação significativa na faixa etária de 20 a 30 anos. Os casos de “cura” são mais expressivos que os casos de “não cura”, porém o quantitativo de dados cadastrados como “ignorados/branco” é expressivo, se tornando uma preocupação por ser casos de abandono da preocupação da doença. Os autores reforçam que a subnotificação prejudica a população exposta ao agravo, impedindo-os o combate da doença.

O artigo X4, os autores ratificam que ocorreu um decréscimo relevante no percentual de casos positivos no estado de Pernambuco nos anos de 2007 a 2015. O percentual que era de 10,31% em 2007, caiu para 3,01% em 2015. Também foi observado que os casos tratados se mantiveram constante no período de 2007 a 2014, com valores de 78% a 81,63%. Contudo, no ano de 2015 essa porcentagem teve redução significativa, passando a ser 61,45%.

A pesquisa X5 buscou identificar as regiões com coleções hídricas contaminadas com as espécies de moluscos que são hospedeiros intermediários para a transmissão da esquistossomose. 94,2% das localidades apresentaram o caramujo vetor *B. straminea* que, mesmo sendo um mau vetor do ponto de vista biológico, consegue manter estáveis as taxas de prevalências para a doença.

Os autores apontam que apesar de se apresentar com número bem menor de criadouros, os focos litorâneos de *B. glabrata* têm sido responsáveis por surtos e casos agudos de esquistossomose devido à excelente qualidade de vetor desta espécie, que sustenta bem a infecção e é capaz de eliminar um expressivo número de larvas infectantes.

Ainda no artigo X5, a pesquisa salienta a manutenção dos focos do molusco do gênero *B. glabrata* em Porto de Galinhas (Ipojuca) e Lagoa das Garças (Jaboatão) na qual foram identificados e mapeados por uma Expedição científica realizada a anos no litoral pernambucano. Os resultados da pesquisa, sugerem que a eficácia de programas como o

SANAR promove o benefício da cura e tem impacto na epidemiologia e transmissão da doença ao minimizar a circulação do parasito em coleções hídricas nas localidades endêmicas.

X6 submeteram 750 indivíduos, na qual, 238 eram trabalhadores da pesca e 512 eram familiares a fornecer o material fecal para os exames parasitológicos. A prevalência foi de 18%, sendo 15,9% trabalhadores de pesca e 2,1% familiares. Mais da metade da porcentagem geral positivos para esquistossomose são originários do ambiente rural e residem em Marechal Deodoro, desde seu nascimento.

Os autores apontam a condição dos pescadores morar próximo ao rio uma problemática, na qual os coloca na condição de fácil reinfecção, devido a elevada frequência de contato com as coleções hídricas.

No artigo X7, demonstra que os indicadores epidemiológicos se reduziram entre 2010 e 2016, regiões como a Zona da Mata ainda apresentavam os maiores índices para a esquistossomose no fim desse período. O aumento das ações de controle nesse período pode ser uma explicação para essa redução de casos notificados após 2014 e ter uma relação com mudanças vindas do lançamento da segunda fase do SANAR.

O artigo X8 respalda que entre os 9 estados do nordeste brasileiro, a esquistossomose é incidente em todos. No período de 2012 a 2017 foram notificados no SINAN 10.824 casos de esquistossomose na região nordestina, dentre eles destacam-se a Bahia com 5.297 casos e Pernambuco com 2.513 casos, por outro lado os estados do Ceará, Rio Grande do Norte e Piauí apresenta menor número de casos com 265, 222, e 16 casos respectivamente.

No estudo, foi possível perceber e identificar que os casos de maior incidência da esquistossomose são nos estados da Bahia e Pernambuco, sugerindo assim uma maior intensificação de assistência à saúde nas localidades endêmicas. A intervenção reque uma maior participação dos gestores de saúde estadual e municipal, principalmente nas áreas mais afetadas.

No estudo X9, os autores relatam que no estado do Maranhão nos anos de 2010 a 2016 foram testados 534.679, deste 19.999 foram positivos. As maiores prevalências foram nos anos de 2010 com 10.7343 casos e em 2012 com 154.888 casos. Dos 19.999 casos positivos para esquistossomose, apenas 333 notificaram na vigilância epidemiológica, dificultando o controle nas áreas endêmicas e o tratamento com o medicamento praziquantel oferecido pelo SUS.

No artigo X10, os autores relatam a quantidade de casos de internação no estado da Bahia no período de 2012 a 2016. No período analisado os registros de internação são de 109, sendo em sua maior porcentagem do sexo masculino (67%). A distribuição de casos teve maior relevância no Leste da Bahia com maior frequência e causando gasto de R\$ 14.967,28. É perceptível que a esquistossomose se mantém como um problema social pelo fato de ser endêmico em regiões pobres, o que fortalece ainda mais a desigualdade social. Os autores relatam que a doença afeta negativamente a qualidade de vida e a

produtividade dos doentes.

O estudo X11, comprova que no município de Feira Grande no estado de Alagoas, entre os anos de 2008 à 2016, foram positivados 8,8% dos testes, com uma menor incidência nos anos de 2012 e 2016. Apesar de o número de exames realizados terem aumentado, o indicador operacional de cobertura mostra que houve uma insuficiência em todo o período analisado. Sendo assim, sugere-se que os municípios endêmicos para a esquistossomose, assim com Feira Grande possam cumprir as recomendações do Ministério da Saúde. A notificação se torna um ponto importante pois garante que os doentes sejam tratados e os indivíduos sob risco de infecção tenham direito a diagnóstico precoce.

Os autores da pesquisa X11, apontam para uma insuficiência nas ações de controle do PCE, requerendo assim mais engajamento dos trabalhos de combate e prevenção a esquistossomose, além do diagnóstico e tratamento, tornar os indivíduos susceptíveis a doença mais alertos ao autocuidado e a prevenção da doença.

O artigo X12 faz um comparativo dos infectados por esquistossomose nos anos de 2016 e 2017, no ano de 2016 observou-se 59% dos casos positivos foram do sexo feminino e 41% do sexo masculino, já em 2017 observou-se 56% casos positivos foram do sexo masculino e 44% feminino. Os autores relatam que características culturais e econômicas levam a população acometida a altas condições de risco, principalmente quando a população vive em área sem saneamento básico adequado. Medidas preventivas para controlar os fatores de risco ambiental e educacional são importantes para reduzir a quantidade de casos da doença. Para SANTOS *et al.*, (2019), a esquistossomose não deve ser interpretada como um fenômeno isolado, e sim uma endemia que tem profundidade cultural, classes sociais, meio ambiente e a maneira de viver dos indivíduos.

O artigo X13 é uma pesquisa sobre os fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose que residem as margens do riacho de Canas em Itapicuru-Bahia. Dos entrevistados, 98% afirmam tomar banho ou lavar roupas no riacho, enquanto 2% responderam que “NÃO”. Para Rodrigues e colaboradores, a educação em saúde voltada para prevenção da esquistossomose pode se tornar um grande aliado a população ribeirinha residente às margens do Riacho de Canas, tendo em vista o número de casos de fácil infecção.

Em X14, os autores descrevem as características clínicas de paciente acometidos com a esquistossomose nos anos de 2013 e 2014 na cidade de Bom Jardim – PE. A amostra totalizou 197 indivíduos com a doença, na qual 87% dos doentes realizaram tratamento com praziquantel e 76% evoluíram para a cura.

Em uma comparação dos casos com a renda mensal da família, observou-se que os casos estavam mais aparentes com famílias menos favorecida.

No estudo X14, os autores visam a importância de ações intersetoriais voltadas para a promoção da saúde, e o desenvolvimento em pesquisas aprofundadas sobre a temática para que estratégias em lugares endêmicos sejam traçados e finalizados beneficiando a cura.

O estudo X15 é uma revisão bibliográfica a respeito de uma nova alternativa para a cura da doença esquistossomose. Souza e colaboradores (2022) fizeram um levantamento de 26 artigos que apontam a Sm14 e a Sm-TSP2 como as duas vacinas em testes clínicos e outras em fase pré-clínica. Na qual a primeira apresenta 50-68% de eficácia e a segunda apresenta 65-69% de eficácia. Mesmo diante dos desafios para a produção dessas vacinas, devido à dificuldade de isolar os genes do parasita, a diferença entre respostas imunológicas entre animais e humanos, o movimento antivacina e o desinteresse de grandes indústrias farmacêuticas a estratégia de imunização pode ser promissora para o controle da doença.

O artigo X16, é um levantamento de dados de notificação da esquistossomose no estado de Sergipe nos anos de 2011 a 2021. Embora 2/3 dos municípios sejam endêmicos nunca houve uma total adesão ao Programa de Adesão a Esquistossomose (PCE). A maior participação no estado foi no ano de 2011 com 45 municípios ativos e 100.387 exames realizados. Durante os anos de 2011 a 2021 foram realizados 442.680 exames parasitológicos com o método Kato-Katz e a porcentagem das cidades foi de 92% pra *E. mansoni*.

Após a identificação como positivos para a esquistossomose, os indivíduos foram indicados ao tratamento. O percentual de indivíduos tratados foi maior no ano de 2014, com 2.567, equivalente a 79%. O menor percentual ocorreu em 2021 com 317 tratados, equivalente a 45%.

Deve levar em consideração que parte dos não tratados apresentavam contraindicações, como insuficiência renal, gravidez, crianças menores de dois anos e insuficiência hepática.

O artigo X17 investiga casos de esquistossomose no Brasil, na qual concluiu que apesar de apresentar uma tendência decrescente, a doença ainda configura um problema de saúde pública que acomete regiões pobres sem saneamento básico. Por isso, para os autores, o país deve seguir firme no caminho para a atenuação dos impactos da doença. A atuação dos governos federais, estaduais e municipais em prol de proporcionar saneamento básico, água tratada para a população desprovida é indispensável. A atuação de profissionais da saúde também é uma estratégia ao combate da esquistossomose, desde sua atuação primária a educação em saúde.

Os autores do estudo X18, fizeram um levantamento dos principais indicadores epidemiológicos nos anos de 2006 a 2016 no município de São Luís, Maranhão. Mesmo acontecendo um decréscimo no número de casos positivos nos anos de 2014 a 2016 para esquistossomose em São Luís, a esquistossomose continua comprometendo vidas e agravando problemas de saúde pública. A redução dos casos está associada a melhorias no saneamento básico, abastecimento de água e educação em saúde, por isso, o controle dos vetores é importante, para que os números de suspeitos e confirmados diminuam.

O artigo X19 é um inquérito do programa PCE no período de 2014 a 2017 na cidade de Limoeiro-PE. O quantitativo de exames realizados foram de 11.418, na qual 2,8% foram positivos. A pesquisa revela que a maior porcentagem foi para homem que trabalham no

campo: corte de capim, migração de mão de obra canavieira de área endêmica, e atividades em meios aos rios como beber e tomar banho. A pesquisa aponta que 80% da população atingida pela doença mora na zona rural, engenho, povoado e fazendas, evidenciando a vulnerabilidade rural a contaminação.

No estudo X20, os autores fizeram um levantamento de dados no PCE e da FUNASA em Bacuri – MA entre os anos de 2011 a 2020, na qual, o município apresentou alto índice para esquistossomose. Dos 30% da população avaliada, obteve um resultado de 17% e 8% casos positivos. Os autores relacionam o fato com condições socioeconômicas desfavoráveis, ambiental e saneamento básico, destacam ainda as condições sub-humanas de moradia de grande parte da população: sem água potável e rede de esgoto

O X21 é uma análise epidemiológica dos programas de enfretamento a doenças negligenciadas de três municípios endêmicos para esquistossomos, identificado por A, B e C no ano de 2014. O município A fica na região metropolitana do Recife e os municípios B e C ficam na Zona da Mata Sul. Apenas o município C classificou-se como implantado com 79,5%, enquanto os municípios A e B estão com 69,7% e 62,2% respectivamente.

O artigo X22 é um levantamento de dados na secretaria municipal de saúde de Xexéu-PE nos anos de 2013 a 2015, na qual foram coletados 3031 exames parasitológicos de fezes, desses 477 apresentam positividade para um ou mais parasitos e 2554 apresentam resultado negativo. A maior prevalência de ovos nos exames parasitológicos foi de ovos de *E. mansoni* em relação a outros vermes geo-helmintos como *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e anciostomídeos.

Os autores do estudo X22 relatam no artigo sobre a importância do levantamento coproparasitológico para o fornecimento de informações epidemiológicas necessárias para combater e promover medidas de intervenção associadas a parasitoses intestinais. Melhorias no planejamento das dirigentes e ações governamentais que viabilizem a redução das doenças parasitárias.

O artigo X23 é um levantamento de dados no DATASUS no período de 2010 a 2017 no Brasil para medir o agravio da doença e sua relação com educação em saúde, saneamento básico e condições financeiras precárias. Os autores relatam a importância do comprometimento da vigilância, conhecimento da população sobre a doença e a atuação de políticas públicas para o controle da disseminação da doença.

O estudo X24 faz um recorte dos casos de esquistossomose nos anos de 2012 a 2022 através do SINAN/DATASUS. Na qual foram registrados 50.687 de notificação da esquistossomose, as regiões Sudeste e Nordeste foram responsáveis pelo maior quantitativo de casos por ano. A pesquisa demonstra que a maior parte dos infectados foram da raça parda e branca. Os autores salientam sobre a importância da atuação de políticas públicas mais eficazes para o controle da doença

No X25 a população estudada foi composta por casos positivos de esquistossomose no período de 1995 a 2017 no estado do Piauí, cujos dados foram obtidos no PCE e SINAN. No período estudado foram registrados 44 casos confirmados, na qual configura 0,001%. Os dados fornecidos no estudo, apontam que os casos positivos estão diretamente ligados a baixa escolaridade e moradores da zona rural que tem contato diário com rios contaminados com o molusco intermediário.

Os autores apontam a importância da notificação na vigilância epidemiológica e as medidas de controle: identificação de pontos de contaminação, tratamento de doentes, saneamento básico, amplificação nos serviços de distribuição de água e ações contínuas de educação em saúde.

O estudo X26 faz uma associação entre os casos de esquistossomose dos moradores do município de Barreiras, Bahia, e os fatores socioambientais no período de 2015 a 2018. Das 98 fichas de notificação da vigilância epidemiológica, a maioria dos casos são de moradores da zona rural, indivíduos que vivem com a ausência de condições sanitárias adequadas, indivíduos que tem contato com águas contaminadas com o molusco do gênero *B. glabrata*.

Os autores apontam o município como o de maior prevalência de casos da doença no Oeste da Bahia, mas quando comparado com outros municípios do estado a porcentagem é baixa.

O artigo X24 demonstram derivados da droga oxamniquine como uma alternativa de produção de um medicamento promissor, esses derivados reprojetados da oxamniquine tem atividade nas três principais espécies de esquistossomose. Os autores relatam sobre a deficiência em tratar indivíduos doente com uma monoterapia (praziquantel), que muitas vezes não tem o resultado esperado.

No estudo, os pesquisadores afirmam que o tratamento combinado de drogas oxamniquine projetadas e praziquantel reduziu a infecção com uma cepa resistente ao praziquantel em camundongos infectados.

O estudo X24 faz uma abordagem sobre a descoberta do derivado CIDD-0149830 que mata as três principais espécies de esquistossomos em até cinco dias. A segunda terapêutica seria promissora, pois seu mecanismo de ação pode ser usado em conjunto com o praziquantel. Os autores alertam sobre a importância de projetar, selecionar e desenvolver terapêuticas futuras acessíveis para controlar a disseminação da doença.

O artigo X25 é um estudo sobre a enzima ativadora sulfotransferase (SmSULT-OR) que permite o desenvolvimento de novas drogas a partir da oxamniquine. Os protótipos têm atividade sobre as três espécies que mais acomete casos de esquistossomose: *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum*. Na abordagem, a “nova” droga é baseada em um programa SAR que testou 300 derivados da oxamniquine e identificou vários novos compostos de chumbo capazes de matar os vermes in vitro.

Os autores afirmam que a diferença na ativação e morte pelos derivados é devido à capacidade do derivado de se encaixar na bolsa de ligação de cada sulfotransferase (SmSULT-OR, ShSULT-OR, SjSULT-OR) e ser eficientemente sulfatado. Os resultados mostram que o CIDD-00149830 e o CIDD-0072229 são novas drogas promissoras para o tratamento da esquistossomose humana e apoiam fortemente o desenvolvimento e testes in vivo.

Os resultados desses (26) artigos, mostram que a doença esquistossomose é uma doença endêmica em regiões de precárias condições envolvendo saneamento, controle dos doentes, contaminação de rios e a grande incidência com o contágio. A eficácia dos programas para combater a doença é uma ferramenta promissora, no sentido de que o tratamento da população afetada promove a cura e influência no impacto epidemiológico.

Dos 26 artigos selecionados, 18 (62,06%) estão relacionados com levantamento de dados epidemiológico de programas de controle como o DATASUS; 2 (6,8%) estão relacionados a inquéritos feito segundo pesquisas do SANAR; 4 (13,79) estão relacionados a fatores de risco que influenciam diretamente no contágio da esquistossomose; 3 (10,34%) estão relacionados a estudos envolvendo derivados da oxamniquine como uma segunda escolha de tratamento; 1 (3,44%) está relacionado a novos métodos de diagnosticar a esquistossomose, como a POC-CCA; 1 (3,44%) está relacionado a estudar novas terapias que ainda estão em fases clínicas e pré-clínicas, como as vacinas.

O tratamento coletivo dos indivíduos acometidos pela esquistossomose é de grande importância para diminuir a incidência de casos e diminuir a desigualdade social. Vale ressaltar que se a reinfecção continuar sendo uma preocupação, o trabalho será inválido, por isso o tratamento das localidades contaminadas pelo hospedeiro intermediário deve ter um olhar direcionado pelo poder público.

O farmacêutico como profissional da saúde tem o dever de tornar o tratamento acessível, eficaz e seguro, ser presente na atenção e assistência farmacêutica para que o paciente ao aderir a terapia se sinta seguro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose mansônica completa em 2008 centenário do seu primeiro registro, entretanto, apesar das condições para sua superação já estarem postas desde o século XIX, mesmo nas capitais, como é o caso de Recife, algumas populações estão sujeitas a condições sanitárias que afrontam a dignidade humana e possibilitam a persistência da doença.

O município de Garanhuns é importante reservatório ecológico de hospedeiros intermediários de *S. mansoni*, a falta ou má administração de medidas de controle nessa localidade, especialmente aquelas voltadas ao saneamento básico, poderão ampliar os casos de esquistossomose, sendo assim, faz-se necessário a construção de medidas de saneamento sejam estruturais ou de comportamento.

A efetiva execução do programa de controle da esquistossomose no bairro se dará aliando os esforços dos profissionais de saúde com o farmacêutico, utilizando dados epidemiológicos como ponto de partida para planejamento, seleção e aquisição de medicamentos e criação de estratégias para ampliar e facilitar o acesso aos medicamentos e exames laboratoriais.

A troca de informações e o bom convívio entre a equipe do projeto e os profissionais das UBS são decisivos para o bom entendimento da realidade do bairro, seja no aspecto da saúde, como social, geográfico e estrutural, o que viabilizou a formulação de hipóteses de aspectos ligados à contaminação e focos de esquistossomose e sem a ajuda dos agentes não seria possível levar qualquer projeto a áreas de difícil acesso por motivos estruturais, como falta de calçamento, morros e lugares inabitados ou por motivos de segurança devido ao alto registro de violência que acomete este bairro, reconhecidamente rotulado como à margem da sociedade e perigoso.

Apesar de toda a sua parte estrutural, burocrática e analítica, além dos inquéritos, gráficos e simulações estatísticas, o projeto é imbuído de humanismo e vontade de mudança objetivando construir um sistema de saúde de prevenção e não apenas de cura, de doação e não apenas de cobrança, integrando universidade, comunidade e profissionais da saúde de forma a estender-se favorecendo a todos os aspectos.

REFERÊNCIAS

ALTOÉ, L. S. C. **Doenças negligenciadas no Brasil: lidando com a esquistossomose em histórias em quadrinhos no ensino fundamental-anos finais.** 2022.

ALWAN, S. N., TAYLOR, A. B., RHODES, J., TIDWELL, M., MCHARDY, S. F., & LOVERDE, P. T. (2023). Os derivados da oxamniquine superam as limitações do tratamento com Praziquantel na esquistossomose. **Arquivo.** Disponível em: <10.1371/journal.ppat.1011018>. Acesso em 28 de nov. de 2023.

ARAÚJO S. D.; AZEVEDO S. S.; SILVA. D.; SILVA. A.; CAVALCANTE. U.; LIMA, C. M. B. L. Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco através de um modelo de regressão beta. **Archives of Health Sciences**, [S. l.], v. 26, n. 2, p. 116–120, 2019. DOI: 10.17696/2318-3691.26.2.2019.1302. Disponível em: <https://ahs.famerp.br/index.php/ahs/article/view/110>. Acesso em: 28 nov. 2023.

ARAÚJO, N. Associação de Fármacos na Terapêutica Experimental da Esquistossomose mansoni. **Tese de doutorado.** 2010. XVI, 128 f: il.; 210 x 297mm.

BARBOSA C. S.; LOYO R. M.; NASCIMENTO W. R. C. DO; GOMES E. C. DE S.; SILVA B. M. DA; SANTOS G. M. DOS; SILVA J. A. M. DA. Inquérito Malacológico em Localidades Endêmicas para Esquistossomose em Pernambuco, Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 14, p. e1235, 4 set. 2019.

BARRETO. A.V.M.S, MELO. N.D, VENTURA. J.V.T, SANTIAGO. R.T, SILVA M.B.A. Análise da positividade da esquistossomose mansoni em Regionais de Saúde endêmicas em Pernambuco, 2005 a 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 24, n.1, p.87-96, mar. 2015.

BLANCO, R. R. **Frequência de esplenectomias em pacientes vítimas de traumas abdominais por acidentes automobilísticos no mundo.** 2019.

BARRETO, A. V. M. et al. Estudo de biomarcadores para morbidade e acompanhamento pós-terapêutico em pacientes com Esquistossomose mansoni. 2018. **Tese de Doutorado.**

BARROS, D. S. L., SILVA, D. L. M., LEITE, S. N. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde Brasília**. [acessado 2018 Jan 10]. Disponível em: <<http://cnes.datasus.gov.br>>

BRASIL. Ministério da Saúde, Portal M.S. Esquistossomose: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. **Ministério da Saúde**, Portal M.S. [2019]. Disponível em: <<http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-a-z/esquistossomose>> Acesso em: 4 maio 2019.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Esquistossomose [Internet]. 2021 [cited on Oct. 17, 2021]. Available at: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose>>

BRASIL. Ministério da Saúde. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. 2009a.

BRITO, M. I. B. S. et al. Investigação da procedência dos óbitos e formas graves da esquistossomose em Pernambuco de 2007 a 2017. 2022. **Tese de Doutorado**. Disponível em: <scielo.br/j/ress/a/6BnFVz7PKZcLrpWcDty9pKD/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 28 de nov de 2023

CARAPIÁ, A. S. et al. Uma proposta pedagógica para prevenção da esquistossomose: o jogo "Barriga D'água". **Revista Sustinere**, v. 10, n. 2, p. 664-678, 2022.

CARMO, E. H.; BARRETO, M. L. Schistosomiasis Mansonii in Bahia, Brasil: Historical Trends and Control Measures. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 425-439, Oct./Dec., 1994.

CARVALHO, D. M. Doenças dos escravizados, doenças africanas. In: PORTO, Ângela (org.). *Doenças e escravidão: sistema de saúde e práticas terapêuticas* Simpósio Temático. **XII Encontro Regional de História - ANPUH**/Rio, 2006. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz/FioCruz, 2007.

Carvalho OS, Mendonça CLF, Marcelino JMR, Passos LKJ, Fernandez MA, Leal RS, et al. Distribuição geográfica dos hospedeiros intermediários do Schistosoma mansoni nos estados do Paraná, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte, 2012-2014. **Epidemiol Serv Saúde 2018**; 27(3): e2017343. <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000300016>>

CEDRAZ, F. et al. Avaliação dos fatores envolvidos na persistência da esquistossomose e a influência de intervenções estruturais em uma comunidade de Salvador, Bahia, em dois anos consecutivos. 2021. **Tese de Doutorado**.

Centro Nacional de Informação em Biotecnologia. Resumo do composto PubChem para CID 4891, Praziquantel. <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Praziquantel>> Acesso em 12 de novembro de 2023.

COIMBRA, J. C. et al. **Diagnóstico e desafios do tratamento da esquistossomose em área endêmica de Alagoas**. 2022.

COUTO, J.L.A. Esquistossomose mansoni em duas mesorregiões do Estado de Alagoas. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2005 jul-ago;38(4):301-4. Doi: 10.1590/S0037-86822005000400004.

COURA, J. R.; AMARAL, R. S. **Epidemiological and Control Aspect of Schistosomiasis in Brazilian Endemic Áreas**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 99, n. 1, p.13-19, 2004.

CRUZ, V. S. A. **Esquistossomose mansônica: plano de intervenção para educação, orientação, tratamento e prevenção**. 2014.

CUNHA, L.D.A, GUEDES, S.A.G. **Prevalência de esquistossomose mansônica na cidade de Nossa Senhora do Socorro**. Ideias & Inovação. 2012 out;1(1):41-8.

DUBEUX, L. S, JESUS, R. P. F. S, MENDES, I. S. F. M, WANDERLEY, F. S. O, NUNES, E. T. P, FACCHINI, L. A. Avaliação do Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas para o controle da esquistossomose mansônica em três municípios hiperendêmicos, Pernambuco, Brasil, 2014. **Epidemiologia e serviços de saúde**. Acesso em 28 de nov. de 2023.

DURANTE, G, NEVES, J. G, SANTOS, S. J, MARCELINO J. S, JÚNIOR M. E. M. O IMPACTO DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL E SEUS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS. **Revista Científica Uniatenas**. Disponível em: OIMPACTODAESQUISTOSSOMOSENORASILESEUSASPECTOSEPIDEMIOLÓGICOS.pdf (atenas.edu.br). Acesso em 28 de nov. de 2023

SOUZA, C. B.; GRALA, A. P.; VILLELA, M. M. Óbitos por moléstias parasitárias negligenciadas no Brasil: doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose e dengue. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 7718-7733, 2021.

ENGELS, D, CHITSULO, L, MONTRESOR, A, SAVIOLI L. **The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research**. Acta Trop. 2002;82:139- 46.

FAVRE, T. C. et al. **School-based and community-based actions for scaling-up diagnosis and treatment of schistosomiasis toward its elimination in an endemic area of Brazil**. Acta tropica, v. 149, p. 155-162, 2015.

GONZALEZ, H. J. Desenvolvimento e avaliação de modelos metabonômicos para estadiamento de fibrose periportal em pacientes com esquistossomose mansoni usando cromatografia à líquido e quimiometria. 2022. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Pernambuco.

GOULART, L. M. Separação cromatográfica dos enantiômeros do praziquantel processo contínuo e em batelada. **Trabalho de conclusão de curso** - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

GUZMAN, M. A., RUGEL, A. R., TARPLEY, R. S., ALWAN, S. N., CHEVALIER, F. D., KOVALSKYY, D. P., CAO, X., HOLLOWAY, S. P., ANDERSON, T. J. C., TAYLOR, A. B., MCHARDY, S. F., & LOVERDE, P. T. (2020). Um processo iterativo produz derivados da oxamniquine que matam as principais espécies de esquistossomas que infectam humanos. **PLoS doenças tropicais negligenciadas**, 14(8), e0008517. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008517>. Acesso em 28 de nov. de 2023.

HOLANDA, E. C.; VERDE, R. M. C. L.; NERY NETO, J. A. O.; SOARES, L. F.; OLIVEIRA, E. H. de. Epidemiological characterization and prevalence of schistosomiasis in State of Maranhão, Brazil. **Research, Society and Development**, [S. I.], v. 9, n. 8, p. e735986622, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6622. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6622>. Acesso em: 28 nov. 2023.

KATZ, N, ALMEIDA, K. **Esquistossomose, Xistosa, Barriga d'água. Ciência e Cultura** [periódico na Internet] 2003 [acessado 25 out. 2006]; 55(1): [7 telas]. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttex&pid=s0009-67252003000100024&nrm=iso>

KATZ, N et al. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminoses**. 2018.

KING, H.C, DICKMAN, K, TISCH, D.J. **Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis**. Lancet. 2005;365:1561-69

LAMBERTUCCI, J.R. **Acute schistosomiasis mansoni: revisited and reconsidered**. Mem Inst Oswaldo Cruz 2010; 105(4): 422-35

LIESE, B, ROSENBERG, M, SCHRATZ, A. **Programmes, partnerships, and governance for elimination and control of neglected tropical diseases**. The Lancet. 2010. 375, (9708): 67–76.

LOVERDE, P. T., ALWAN, S. N., TAYLOR, A. B., RHODES, J., CHEVALIER, F. D., ANDERSON, T. J., MCHARDY, S. F. (2021). Abordagem racional na descoberta de drogas para esquistossomose humana. **Revista internacional de parasitologia. Drogas e resistência às drogas**, 16, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.05.002>. Acesso em 28 de nov. de 2023.

OLIVEIRA, R. G. de. Meanings of neglected diseases in the global health agenda: the place of populations and territories. Ciência & Saúde Coletiva, v. 23, p. 2291-2302, 2018.

OLIVEIRA, A. K de et al. Desenvolvimento e padronização de método diagnóstico rápido utilizando a protease recombinante Schistosoma mansoni cercarial elastase. 2022. **Tese de Doutorado**.

TIBIRIÇÁ, S.H.C, GUIMARAES, F.B, TEIXEIRA, M.T.B. A esquistossomose mansoni no contexto da política de saúde brasileira. **Ciênc. saúde coletiva** [online]. 2011, vol.16, suppl.1, pp.1375-1381. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700072>.

VIEIRA, F.S, MENDES, A.C.R. **Evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. Disponível em: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_gasto_medicamentos.pdf](http://porta.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_gasto_medicamentos.pdf). Acessado em 18 de agosto de 2009.

LEITE, C. L.; OLIVEIRA, I. R. N.; OLIVEIRA, M. R. S.; SEVERO, A. R.; BRANCO, C. W. C. Epidemiological Analysis of Schistosomiasis Mansônica in the Municipality of Bacuri (Endemic Area of the western lowland of the State of Maranhão - Brazil) between 2011 and 2020. **Research, Society and Development**, [S. I.], v. 10, n. 14, p. e129101421708, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.21708. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21708>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MARCULINO. H. H. S. et al. Esquistossomose: uma questão de saúde pública. **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, v. 2, n. 1, 2017.

MARTIN, F. L., CARVALHO, F. L., COSTA, D. M., ROFRIGUES, W. P., FRAGA, F. V., PARIS, L. R., JUNIOR, L. R., BUENO, D. M., DAVID, M. L. Fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose. **Revista saúde em foco**. Edição nº 11. Disponível em 032_FATORES-DE-RISCO-E-POSSÍVEIS-CAUSAS-DE-ESQUISTOSSOMOSE.pdf (unisep.com.br). Acesso em: 28 de novembro de 2013

MARIN et al. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Brasília: Opas/OMS; 2003. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/af_gerentes_municipais.pdf. Acessado em 18 de agosto de 2009.

MALTA. D.C, DUARTE. E.C, ALMEIDA. M. F, NETO. O.L.M, MOURA. L. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. Epidemiol. **Serv. Saúde** [internet]. 2007out-dez [citado 2019 nov 03] 16(4):233-244.

MENDES. E.V. As redes de atenção à saúde. 2. ed. Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**; 2011. 549 p.²

MELO. A. G. S., IRMÃO. J. J. M., JERALDO. V. L. S., MELO. C. M. Esquistossomose mansônica em famílias de trabalhadores da pesca de área endêmica de Alagoas. **PESQUISA • Esc. Anna Nery** 23 (1) • 2019 • <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2018-0150> . Disponível em: SciELO - Brasil - Schistosomiasis mansoni in families of fishing workers of endemic area of Alagoas. Acesso em 28 de novembro de 2023.

MELLO FONTOURA DE SOUZA, A. C.; HESSMAN, J. H.; DIAS, V. S.; EGER, I. . Vacina contra a Esquistossomose Mansônica: uma Doença Negligenciada. **Brazilian Medical Students**, São Paulo, Brasil, v. 7, n. 10, 2022. DOI: 10.53843/bms.v7i10.214. Disponível em: <https://bms.ifmsabrazil.org/index.php/bms/article/view/214>. Acesso em: 28 nov. 2023.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saude Publica**. 2010 fev;44(1):200-2.

MOTA. D.M, SILVA. M.G.C, SUDO E.C, ORTÚN V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. **Cienc Saude** Coletiva. 2008 abr;13 Suppl:S589-601. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000700008>

MURTA. F.L.G, MODENA. C.M, CARVALHO. O.S, MASSARA C.L. Abordagem sobre esquistossomose em livros de ciências e biologia indicados pelo programa nacional do **livro didático** (PNLD) – 2011/2012. **Rev Patol Trop**, v.43, n.2, p.195-208, 2014.

NASCIMENTO, I. M. E.; MEIRELLES, L. M. A. Analysis of the epidemiological profile of schistosomiasis in Northeast Brazil. **Research, Society and Development**, [S. I.], v. 9, n. 11, p. e58591110022, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10022>. Acesso em: 28 nov. 2023.

NASCIMENTO JÚNIOR, J. M. et al. Avanços e perspectivas da RENAME após novos marcos legais: o desafio de contribuir para um SUS único e integral. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, [S.I.], v. 6, n. 4, p. 3354-3371, out. 2015.

OIKAWA. J. T. Mortalidade por esquistossomose no município de Jaboatão dos Guararapes no período 2017-2021. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso.

OLIVEIRA, E. C. A. de et al. Matriz de indicadores ambientais e análise espacial de risco para transmissão da esquistossomose na cidade do Recife, Pernambuco. 2020. **Tese de Doutorado**.

PAIM, J. S.. Sistema Único de Saúde (SUS) aos 30 anos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1723-1728, 2018.

PEDRIQUE, B., STRUB-WOURGAFT, N., SOME, C., OLLIARO, P., PATRICE TROUILLER, P., NATHAN FORD, N., et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **The Lancet Global Health** 2013; 1(6):371-379.

PEREIRA, F. J. L.; OLIVEIRA, G. M. A.; PEREIRA, L. F.; SILVA, L. M.; RIBEIRO, A. C.; OLIVEIRA, A. S.; SANTOS, T. Dos; FERREIRA, E. C.; ARAÚJO, M. A. de J.; SILVA, A. Z. Esquistossomose mansônica: análise de indicadores epidemiológicos no Município de São Luís, Maranhão, Brasil. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. I.], v. 9, n. 9, p. e107997095, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7095. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7095>. Acesso em: 28 nov. 2023.

PEREIRA, S. E.; MOURA, J.; DANIELLY MARQUES DE ALMEIDA SILVA, R.; MAURÍCIO ALVES NETO, A. . Prevalência de esquistossomose na cidade de Limoeiro Agreste de Pernambuco. **Saúde Coletiva (Barueri)**, [S. I.], v. 11, n. 69, p. 7936–7940, 2021. DOI: 10.36489/saudecoletiva.2021v11i69p7936-7940. Disponível em: <https://revistasaudecoletiva.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/1868>. Acesso em: 28 nov. 2023.

REY, L. Bases da parasitologia médica. 3 ed. Rio de Janeiro:-Guanabara Koogan, 2018.

RODRIGUES, B. T. F.; SOUZA, L. C. B. de.; ARAÚJO, J. M. P.; NASCIMENTO, L. G. P.; TOSATE, T. da S.; CALILI, L. C. C.; REIS, M. B. dos.; BACELAR JÚNIOR, A. J. ESTUDO SOBRE A ESQUISTOSOMOSE COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DA DOENÇA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. I.], v. 7, n. 9, p. 1276–1287, 2021. DOI: 10.51891/rease. v7i9.2335. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2335>. Acesso em: 28 nov. 2023.

RODRIGUES W. P.; GONÇALVES P. D.; SANTIAGO P. S. DO N. Fatores de risco e possíveis causas de Esquistossomose na população residente das margens do riacho de canas em Itapicuru - BA. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 8, p. e159, 6 abr. 2019.

ROLLEMBERG C, QUINTANS J, SANTOS R. Avaliação do Programa de Controle de Esquistossomose no Bairro Santa Maria, Aracaju, Sergipe, sob a Perspectiva Farmacêutica. **Revista da Fapes**, v.4, n. 2, p. 63-82, jul./dez. 2008.

PONTES F. Doenças negligenciadas ainda matam 1 milhão por ano no mundo. **Rev Inovação Pauta**. 2009 jun;6:69-73.

RESENDE, S. D. et al. Fatores associados à esquistossomose e à modulação da reatividade alérgica em indivíduos infectados com baixa carga parasitária no norte de Minas Gerais, antes e após um ano de tratamento com Praziquantel. **Dissertação**. 2021.

RANTOS, O.; SOARES, M. R. A. . Epidemiological profile of mansoni schistosomiasis cases in the state of Piauí. **Research, Society and Development**, [S. I.], v. 11, n. 9, p. e48811932040, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i9.32040. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/32040>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SALVIANO, F. W. B.; VIEIRA, J. E. B. A.; NETO, J. P. dos S. ; MACHADO, A. V. C. ; GRANGEIRO, A. Érick L. ; DA SILVA, B. C. M. ; LIMA, B. N. ; LOPES E SILVA, M. R. ; DA SILVA, C. G. L. ; SANTOS, M. do S. V. dos . Epidemiology of schistosomiasis in Brazil: a retrospective study: Epidemiologia da esquistossomose no Brasil: um estudo retrospectivo. **Conciliun**, [S. I.], v. 23, n. 16, p. 413–431, 2023. DOI: 10.53660/CLM-1861-23M60. Disponível em: <http://www.clium.org/index.php/edicoes/article/view/1861>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SILVA. J. D. R, ROCHA. T. J.M. Frequência de helmintos segundo os dados do programa de controle da esquistossomose no município de Xexéu, Pernambuco. Dissertação Disponível em: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i3.2245.p253-257.2019>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

RODRIGUES. D. O, PEREIRA. L. H. D. FATORES SOCIOAMBIENTAIS NA EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE NO OESTE DA BAHIA, BRASIL. **Revista singular**. Disponível em: <<https://doi.org/10.33911/singular-maa.v1i2.102>>. Acesso em 28 de nov. de 2023.

ROCHA, M. de A. ; OLIVEIRA, L. L. G. de ; ROCHA, M. F. R. ; JORGE, E. R. R. ; SILVA, H. K. A. da ; SILVA, A. S. ; MELO, M. C. D. de ; ROCHA, M. G. ; DANTAS, E. M. O. C. ; ALENCAR, M. L. de; SILVA, J. S. S. ; ARAÚJO, R. A. ; ARAGÃO, G. S. ; FREITAS, J. L. V. F. ; FREITAS, E. J. P. de . Epidemiological profile of notified cases of schistosomiasis mansoni occurring in Brazil. **Research, Society and Development**, [S. I.], v. 10, n. 15, p. e514101523257, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23257. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23257>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SANTOS. A. J, CAVALCANTI. E. A. H, SILVA. J. R. S, ROCHA. M. A. N, SANTOS. I. G. A. **Indicadores epidemiológicos e operacionais do programa de controle da esquistossomose**. Disponível em: www.diversitasjournal.com.br/diversitas_journal/article/view/2444/2180. Acesso em 28 de nov. de 2023.

SANTOS C.M.A, SANTOS. L. S. O, SANTOS. J. A, SILVA. E. S, MARIA HILMA DOS SANTOS2 , SILVA. D. K. , SANTOS. J. F. S, SUBRINHO. D. O, SANTOS. C. K. A, SANTOS. C. B. **Comparativo e perfil dos infectados em esquistossomose no estado de Alagoas entre 2016 e 2017**. Disponível em: <7f699105e81789599c9bd5a50a5ebd25.pdf> (archive.org). Acesso em 28 de nov. de 2023

SANTOS, C.S et al. **Representações sociais de profissionais de saúde sobre doenças negligenciadas**. Escola Anna Nery, v. 21, 2017.

SANTOS. M. M. **Análise de moluscos Biomphalaria sp. para existência de positividade de Schistosoma mansoni no município de Nossa Senhora do Socorro, Sergipe, Brasil**. 2018.

SANTOS. M. R. et al. **Programa de enfrentamento das doenças em eliminação: potencialidades e dificuldades na operacionalização da intervenção na esquistossomose mansoni – estudo de caso**. 2019

SANTOS. J. A, COSTA. L. S, LIMA. D.P, SANTOS. R. B, VASCONCELOS. A. A, SANTOS. A.M, FREITAS. M.M, LOPES. L. E, NETO. C.M, MARQUES. C,S. Caracterização epidemiológica dos casos de infecção por Schistosoma mansoni no estado de Sergipe, Brasil, 2008-2017. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 10, e 1899108303, 2020 (CC POR 4.1 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9eu10.8303>

SANTOS. L. S. T. A, CARDOSO. A. C. C. Internações por esquistossomose mansônica no estado da Bahia entre 2012 e 2016. **Revista Enfermagem Contemporânea**, [S. I.], v. 9, n. 2, p. 231–237, 2020. DOI: 10.17267/2317-3378rec.v9i2.2957. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/2957..> Acesso em: 28 nov. 2023.

SANTOS, R. V. de S.; OLIVEIRA, I. C. L. S.; SILVA JÚNIOR, A. B. da .; NASCIMENTO, L. C. G. B. do . Cenário epidemiológico da esquistossomose no estado de Sergipe. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 14, p. e443111436485, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i14.36485. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36485>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SILVA, A. Toxicidade da plumbagina sobre os estágios embrionários e caramujos adultos de Biomphalaria glabrata, cercárias de Schistosoma mansoni e Artemia salina. **Dissertação** 2023.

SILVA, G. A. P. **A vigilância e a reorganização das práticas de saúde**. 2019.

SILVA, J. G. M. et al. Uma visão sociológica da prevalência da esquistossomose mansônica em pernambuco-brasil, no período entre 2010 e 2016. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 15, n. 3, p. 206-220, 2019.

SIQUEIRA, L. P. **Obtenção de suspensão farmacêutica a partir do multicomponente PZQ: PVP: HDL para tratamento pediátrico da esquistossomose**. 2019.

SILVA, M. B. A, GOMES, B. M. R, LOPES, K. A. M, MEDEIROS, C. A, BRITO, M. I. B. S. **PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE EM UM MUNICÍPIO PRIORITÁRIO DE PERNAMBUCO**. Revista saúde e ciência online. V8. N1. Disponível em: <https://doi.org/10.35572/rsc.v8i1.62>. Acesso em 28 de nov. de 2323.

SOUSA, D. G. S. et al. Ocorrência de Biomphalaria straminea em corpos hídricos do município de Picos, Piauí: avaliação do risco de transmissão da esquistossomose mansoni. **Tese de Doutorado**. 2020..

SOBRINHO, F. S. L. et al. Incidência de Esquistossomose Mansônica no Nordeste brasileiro, no período de 2013 a 2017. **Diversitas Journal**, v. 5, n. 4, p. 2881-2889, 2020.

VIEIRA, C. D. G. Associação praziquantel/juglona frente a vermes jovens de Schistosoma mansoni. **Dissertação** 2022.

ZANARDI, V. S. et al. Prevalência de Infecção de Biomphalaria glabrata infectados por Schistosoma mansoni em Coleções Hídricas de Salvador, Bahia, Brasil. 2018. **Tese de Doutorado**. Instituto Gonçalo Moniz.

CAPÍTULO 6

IMPACTO DA ANEMIA FERROPRIVA NA SAÚDE MATERNA FETAL: UMA REVISÃO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411206>

Data de aceite: 22/11/2024

Marina de Oliveira Licarião

Nathália Micaelly Santos Silva

Guilherme da Silva Alves

Raynne Vitória Feitosa de Lima Araújo

Thaíse Gabriele da Silva Brito

Consagre ao senhor tudo o que você faz, e o seus planos serão bem sucedidos.

Provérbios 16:3

RESUMO: **Introdução:** A anemia é uma patologia que se resulta da falta de glóbulos vermelhos ou glóbulos disfuncionais no organismo á deficiência de ferro é a principal causa. Esta patologia tem afetado cerca de 42% das mulheres gestantes em todo mundo. No entanto a carência de ferro em mulheres grávidas pode causa baixo peso ao nascer assim como também a redução dos períodos de gestação. **Metodologia:** O método de escolha para a construção deste trabalho foi o qualitativo que busca uma compreensão sobre - As complicações causadas pela diminuição de ferro no período gestacional e registrada as informações por meio descritivo e através de tabelas. Como critério

de inclusão dos referentes bibliográficos para o desenvolvimento deste trabalho, foram utilizados artigos dos anos 2011 a 2023, disponíveis nos idiomas: inglês, português e espanhol. Utilizado como busca de pesquisas as plataformas - Pubmed, Scielo e Lilacs. Seguindo os descritores de busca - Anemia ferropriva, anemia na gestação, exames laboratoriais da anemia. **Resultado:** Os autores descreveram a anemia ferropriva na gestação, como uma condição de deficiência na produção de ferro, portanto durante a gestação à uma demanda de ferro pelo organismo em nisto fazem necessário uma alimentação adequada, além da utilização de suplementos. Durante a gestação os autores ressaltaram que quando a dieta não supre a demanda de reservas de ferro, o organismo desenvolve anemia e se não tratada, pode levar a complicações grave, como parto prematuro, baixo peso ao nascer e aumento do risco de infecções. **Conclusão:** Diante do aumento das necessidades de ferro durante a gravidez torna a gestante mais suscetível à deficiência, o que pode levar a complicações como parto prematuro. Portanto o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, que inclui suplementação de ferro e uma dieta rica em alimentos que promovam a absorção do mineral, são fundamentais para garantir uma gestação saudável.

PALAVRAS-CHAVES: Anemia ferropriva, Anemia gestacional, Diagnóstico da anemia.

IMPACT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA ON MATERNAL FETAL HEALTH: A REVIEW

ABSTRACT: **Introduction:** Anemia is a pathology that results from a lack of red blood cells or dysfunctional blood cells in the body and iron deficiency is the main cause. This pathology has affected around 42% of pregnant women worldwide. However, a lack of iron in pregnant women can cause low birth weight as well as a reduction in gestation periods. **Methodology:** The method of choice for the construction of this work was qualitative, which seeks an understanding of - The complications caused by the decrease in iron during the gestational period and recorded the information descriptively and through tables. As an inclusion criterion for bibliographic references for the development of this work, articles from the years 2011 to 2023 were used, available in the following languages: English, Portuguese and Spanish. Used as research search platforms - Pubmed, Scielo and Lilacs. Following the search descriptors - Iron deficiency anemia, anemia during pregnancy, anemia laboratory tests. **Result:** The authors described iron deficiency anemia during pregnancy as a condition of deficiency in iron production, therefore during pregnancy there is a demand for iron by the body, which makes it necessary to have an adequate diet, in addition to the use of supplements. During pregnancy, the authors highlighted that when the diet does not meet the demand for iron reserves, the body develops anemia and, if left untreated, can lead to serious complications, such as premature birth, low birth weight and increased risk of infections. **Conclusion:** Increased iron needs during pregnancy make pregnant women more susceptible to deficiency, which can lead to complications such as premature birth. Therefore, early diagnosis and appropriate treatment, which includes iron supplementation and a diet rich in foods that promote the absorption of the mineral, are essential to ensure a healthy pregnancy.

KEYWORDS: Iron deficiency anemia, Gestational anemia, Diagnosis of anemia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Hb	Hemoglobina
HS	Exame de ferro sérico
Fe	Ferro
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUA	Sangramento uterino anormal

INTRODUÇÃO

A anemia é uma patologia que se resulta da falta de glóbulos vermelhos ou glóbulos disfuncionais no organismo, causando a redução do fluxo de oxigênio no corpo, sua classificação é de acordo com os níveis leve, moderada ou grave, o qual depende dos níveis de concentração de hemoglobina no sangue. Durante algumas fases na vida da mulher a demanda fisiológica aumenta como no caso da gestação, esta demanda pode ocasionar a carência de ferro, consequentemente levado a um quadro de anemia ferropriva, pois uma gestação normal usufrui entre 500 e 800mg do ferro materno (SILVA FILHO et al., 2023).

De acordo com a OMS 42% das mulheres sofrem de anemia em alguma fase da gestação, sendo a anemia por deficiência de ferro a mais comum entre as gestantes, trazendo diversas consequências como; prematuridade, mortalidade materna, mortalidade perinatal, e também trazer sintomas de fraqueza, fadiga e diminuir a resistência a infecções. Para solucionar esse problema de anemia na gravidez, o Sistema Nacional de Saúde estabeleceu várias ações que ajudam tanto na prevenção, quanto no controle da anemia e deficiência de ferro, por ações de educação alimentar e nutricional associado se necessário de suplementos de ferro medicamentosa (SÁNCHEZ et al., 2018).

O ácido fólico é um suplemento bastante utilizado durante toda a gestação na intenção de prevenir DTN (Defeitos do tubo neural) e anemia. O ferro é um micronutriente importante na produção das hemácias e no transporte de oxigênio no organismo ele é classificado em dois tipos, o heme (origem animal, contém maior absorção) e o não heme (origem vegetal), sendo recomendado a ingestão de ferro não

hemes junto com alimentos ricos em vitaminas C e vitaminas A pois ajudam na absorção desse ferro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Portanto é de grande importância à utilização do ferro durante a gestação e no pós-parto, ressaltando que algumas gestantes são assintomáticas na anemia ferropriva, nisto o acompanhamento através de exames laboratoriais que identifica a quantidade de hemoglobina é de suma importância para um diagnóstico preciso e precoce (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

PROBLEMA DE PESQUISA

Quais complicações a diminuição de ferro no período gestacional, pode desencadear?

JUSTIFICATIVA

De acordo com OMS (Organização Mundial da Saúde), a deficiência de ferro é a principal causa de anemia, afetando 42% das mulheres grávidas em todo mundo. No entanto a deficiência de ferro nas mulheres grávidas pode causar baixo peso ao nascer assim como também a redução dos períodos de gestação, sendo o ferro um elemento essencial que tem funções importantes, como o transporte de oxigênio, metabolismo muscular e síntese de DNA. Portanto essa temática é de grande relevância por ser um problema que afeta 42% das gestantes no mundo, anemia ferropriva pode desenvolver complicações sérias, tanto para a mãe, como para o bebê.

Este trabalho acadêmico tem como intuito buscar informações através de estudos bibliográficos, a fim de facilitar o acesso às informações dessa patologia, destacando as possíveis complicações recorrentes a anemia ferropriva na gestação, além da importância de criações de programas de saúde que visem reduzir os casos e o acompanhamento de exames laboratoriais para obter um diagnóstico precoce.

OBJETIVOS

Objetivo Específico

Analisar através de estudos bibliográficos as principais complicações decorrentes da anemia ferropriva durante a fase gestacional da mulher.

Objetivos Gerais

- Descrever o mecanismo da anemia ferropriva
- As consequências da anemia ferropriva em mulheres gestantes;
- Detalhar as formas de exames laboratórios para o diagnóstico da anemia;
- Elaborar programas de saúde que visem diminuir os casos de anemia ferropriva gestacional.

REVISÃO DA LITERATURA

Mecanismo da Anemia Ferropriva

A anemia é uma patologia que pode ser causada pela deficiência de nutrientes no organismo, como o ferro, vitaminas B12 e proteínas, além de processos hemorrágicos, dentre estas causas estima-se que 90% das anemias são proeminentes da carência de ferro. O mecanismo patogênico abrangido na anemia ocorre devido à síntese inadequada e perda de eritrócitos por hemorragia ou hemólise, tendo no sistema hepático a proteína hepcidina que tem sua função importante na regulação do equilíbrio do ferro em nível sistêmico, além da internalização e degradação da ferroportina, impedindo assim a passagem do ferro dos enterócitos, macrófagos e hepatócitos para o sangue (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE 2021; DORELO et al., 2021).

Anemia ferropriva sucede devido à deficiência de ferro no corpo, estima-se que o ferro corporal é cerca de 3.500mg sendo 65% distribuído nas hemácias. A maior fonte deste ferro é obtida pelos macrófagos, no qual reciclam o ferro a partir da destruição dos eritrócitos, quando o ferro é utilizado da produção de eritrócitos, é levado através da membrana basolateral do enterócito pela ferroportina e entregue aos eritroblastos pelo receptor da transferrina. Nos casos de deficiência de ferro, ocorre uma diminuição na produção de hemoglobina e aumenta a mitose dos eritroblastos, microcitose e hipocromia esta diminuição pode estar relacionada aos baixos níveis de saturação de transferrina, sideremia e ferritina (DORELO et al., 2021).

Sendo a ferritina uma proteína importante e de fase aguda que torna o ferro capaz de atuar em processos celulares e moleculares, os seus níveis de alterações podem ser vistos em inflamações e infecções de caráter maligno no qual vai depender do estado de nível desta proteína no organismo, os impactos sociais e econômicos causados pela deficiência de ferro é a diminuição da capacidade cognitiva, física, dificuldade imunológica, perda da capacidade ocupacional, retardo no desenvolvimento psicomotor do indivíduo classificada pela forma clínica que ela apresenta, pela morfologia das hemácias e de acordo com a evolução da doença, sendo avaliada pelo impacto hematimétrico e hemodinâmico, considerando os casos leves pacientes que apresentam hemoglobina acima de 10mg/dL, moderados entre 10 e 8mg/dL, casos graves abaixo de 8mg/dL e de acordo com a OMS, se classificam anemia em gestantes quando a hemoglobina está abaixo de 11 mg/dl (GONÇALVES et al., 2019).

As consequências da anemia ferropriva em mulheres gestantes

A gravidez é um momento importante na vida da mulher, ocorrendo durante o período gestacional inúmeras adaptações tanto fisiológicas como anatômicas em um breve espaço de tempo. O aumento do volume plasmático materno e massa celular é importante para que haja a produção do líquido amniótico fetal, para que assim seja aumentada a capacidade total de ligação do sangue com o oxigênio, desta forma o oxigênio é distribuído para os tecidos. Este aumento também é necessário para suprir a demanda do sistema vascular hipertrofiado do útero no qual protege a mãe e o feto de efeitos deletérios assim também resguarda a mãe de perdas sanguíneas durante o parto e puerpério (SATO SAYURI; FUJIMORI; AZARFARC, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 20 a 50% das gestantes são diagnosticadas com anemia ferropriva no mundo, representando um desafio significativo e preocupante resultando em um prejuízo no desenvolvimento neurocognitivo de recém-nascidos e crianças, além de contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade materna, esta condição tem enorme impacto na qualidade de vida da gestante e do bebê, portanto no período gestacional a atenção à saúde básica tem que ser redobrada, pelo fato de que as taxas hormonais e bioquímicas da mulher ficam desequilibradas, o que pode prejudicar diretamente o feto ou a gestante (SILVA FILHO et al., 2023).

A demanda fisiológica do organismo, aumento na gravidez, consequentemente a necessidade de consumo de ferro também, onde apenas com a alimentação não é possível suprir, ocasionando assim a deficiência de ferro que é um dos principais fatores da anemia ferropriva, outro fator é a perda sanguínea durante o parto que em casos normais gira em torno 300ml, porém em casos de hemorragia pode chegar a 500ml de perda de sangue o que pode levar a um estado de anemia grave no pós parto, mulheres saudáveis que fazem uso da suplementação no pós parto conseguem reverter o quadro, diminuindo cerca de 10% da doença (GONÇALVES et al., 2019).

A anemia ferropriva se destaca entre as deficiências bioquímicas mais comuns na gravidez, basicamente a anemia ferropriva é a baixa reserva ou o esgotamento de ferro no organismo. O ferro que atua na síntese das hemácias, o que leva a anemia ferropriva ser bastante prejudicial, tanto para o feto, como para a mãe, esta condição patológica também é chamada de deficiência de ferro, é estabelecido pelos baixos níveis de hemoglobina no sangue, justamente durante a gravidez a necessidade de ferro aumenta e consequentemente o risco de desencadear anemia, este fator de risco ocorre devido à demanda fisiológica da gestante e do seu feto (CASTRO et al., 2022).

Sendo destacado como um dos grupos mais suscetíveis a desenvolver anemia por deficiência de ferro a gestação possui uma necessidade elevada de ferro, devido a grande atividade de expansão dos tecidos e produção de hemácias, causando consequências deletérias que vai da maior taxa de mortalidade materna e perinatal a maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascer, além de menor concentração de hemoglobina, portanto o serviços de pré natal no Brasil tem em seu protocolo de acompanhamento a gestantes solicitar a dosagem de hemoglobina, facilitando assim o diagnóstico precoce da anemia (FUJIMORI et al., 2011).

Exames laboratoriais para o diagnóstico da anemia ferropriva

Os diagnósticos laboratoriais buscam mudanças características nos parâmetros sanguíneos associado ao ajustamento, depósito e funcionalidade do ferro. Esse diagnóstico engloba vários exames. O ferro sérico (HS) é o ferro que circula ligado à transferrina, que é a proteína transportadora, que está disposto para ser agregado à hemoglobina nos eritroblastos da medula óssea. Os níveis de ferro sérico dependem do reaproveitamento eficaz do mineral pelos macrofagos dos eritrócitos senescentes e do Fe consumido dos alimentos (BARRIOS MARIELA, 2016).

Normalmente, os macrófagos removem 1% dos eritrócitos da circulação a cada dia, uma pessoa mediana possui a massa eritrocitária em torno de 2.000mL e cada mL de eritrócitos possui cerca de 1 mg de Fe elementar, a restituição cotidiana é por volta de 20 mg, apenas 1-2 mg Fe são absorvidos por dia, 90% do Fe fundamental para restituir as células mortas origina-se do reaproveitamento dos eritrócitos. Habitualmente é eficaz, mas pode variar de forma aguda em casos de processos inflamatórios ou infecciosos. Em pacientes com suspeita de anemia por deficiência de ferro, deve ser feito um hemograma completo e dosagem de ferritina. De acordo com a OMS, a ADF moderada é quando a hemoglobina está entre 7 a 12 g/dL e grave quando a hemoglobina está abaixo de 7 g/dL. Essas informações podem variar de acordo com cada paciente (BARRIOS MARIELA, 2016; MATTOS BEATRIZ et al., 2014).

A anemia é definida como leve com Hb entre 9 e 11g/dL, moderada com Hb entre 7 e 9 g/dL e grave quando a Hb está abaixo de 7 g/dL também pode ocorrer a anemia no puerpério, quando a Hb está menor que 10 g/dL nos primeiros dois dias, ou 12 g/dL nas primeiras semanas após o parto. A Hb é frequentemente aplicada para o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro, porém possui baixa especificidade e sensibilidade, e um biomarcador do status de ferro, assim como a ferritina sérica deve ser exigida em conjunto. Previamente a anemia vai se apresentar de forma normocítica, com valor absoluto de reticulócitos normais e com marcadores do status de ferro baixo (MATTOS BEATRIZ et al., 2014).

O marcador das reservas de ferro no corpo mais confiável é a concentração da ferritina sérica, dentro da normalidade seus valores variam de 40 a 200 ng/mL, com o seguimento da perda de sangue, a anemia aparecerá de forma hipocrômica clássica e microcitose e de acordo com a piora da anemia e da deficiência de ferro, apresentará anisocitose e poiquilocitose. O diagnóstico da anemia é feito através do hemograma completo, com foco na análise das hemoglobinas e o índice de eritrócitos. Ocorre à análise quantitativa e morfológica dos componentes sanguíneos, quando a amostra apresenta alguma irregularidade, o esfregaço sanguíneo é implementado como uma segunda análise (CORRÊA MARILIA et al., 2023).

Por fim, o diagnóstico da deficiência de ferro sucede em casos clínicos em que a taxa aumentada de eritropoiese de grande perda de sangue, flebotomias terapêuticas frequentes, estimuladores da eritropoiese ou uso de suplementos de ferro. A concentração de hemoglobina dos reticulócitos também é muito importante para o diagnóstico, uma vez que, avalia a disponibilidade de ferro na produção de hemoglobina. Quando o estoque de ferro está baixo, também deve-se avaliar o volume corpuscular médio dos reticulócitos. Dentro do HC são avaliados os seguintes parâmetros: RDW (contagem de eritrócitos), hemoglobina, hematócrito, VCM (volume corpuscular médio), HCM (Hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) (CORRÊA MARILIA et al., 2023).

AÇÕES E PROGRAMAS DE SAÚDE QUE VISEM DIMINUIR OS CASOS DE ANEMIA FERROPRIVA GESTACIONAL

Com foco na diminuição das consequências da anemia na saúde da mãe e da criança, o Ministério da Saúde começou a indicar, no ano de 1980, a suplementação medicamentosa de ferro após a vigésima semana de gestação. No ano de 2005 criou o programa Nacional de Suplementação de Ferro, que insiste nessa recomendação, embora seja um método simples, várias causas, como políticos ou administrativos, acabam reduzindo sua efetividade. Os sintomas que esse medicamento pode gerar também é um fator que distancia as gestantes deste método, podendo causar náuseas, vômitos, diarreias etc (FUJIMORI et al., 2011).

Vale ressaltar que entre os séculos XVIII e XIX, houve um grande aumento de casos de anemia por deficiência de ferro em mulheres de idade fértil, principalmente em países desenvolvidos, por isso é de extrema importância o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, que assegura uma suplementação preventiva gratuita de sulfato ferroso para grávidas, puérperas, mulheres que sofreram aborto e crianças de 6 meses até 2 anos de vida, também é oferecido ácido fólico para gestantes. O programa visa inserir esses suplementos de forma cotidiana por meio das Unidades Básicas de Saúde (UBS) de toda a região brasileira (SANTOS S et al., 2023).

Dados do Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (Enani) mostram a diminuição dos casos de anemia entre crianças menores 5 anos, nos anos de 2006 e 2019, contudo, a anemia ferropriva continua sendo um problema de saúde pública, visto os perigos associados ao crescimento cognitivo, emocional, motor e social. A OMS solicita o uso diário da suplementação de ferro para prevenir a deficiência de ferro e anemia, em mulheres que estão amamentando e crianças de 6 a 24 meses, em regiões onde os casos de anemia são altos. A suplementação com ferro e ácido fólico na gestação é definida como cuidado no pré-natal para evitar que a criança nasça abaixo do peso, ou que a mãe tenha anemia e deficiência de ferro, além de evitar doenças do tubo neural (SANTOS S et al., 2023).

Esses medicamentos devem ser disponibilizados nas UBS de cada região nas consultas de Pré-natal e puericultura, a fim de facilitar o acesso às gestantes e crianças.

Para prevenção de doenças de tubo neural o ácido fólico deve ser suplementado diariamente 5mg, pelo menos 30 dias antes da data que se planeja engravidar, e continuar até a 12^a semana de gestação, além dos exames laboratórios para certificar dos parâmetros normais da futura gestante, isto também incluem o acompanhamento com profissionais habilitados (MINISTERIO DA SAUDE 2022).

METODOLOGIA

Tipo de estudo

O estudo desde trabalho é constituído por uma revisão de literatura, na qual irá descrever através de estudos bibliográficos – As complicações causadas pela diminuição de ferro no período gestacional, o método de pesquisa mais adequado ao tipo de estudo foi o qualitativo de caráter descritivo e exploratório.

Critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão dos referentes bibliográficos para o desenvolvimento deste trabalho, foram utilizados artigos dos anos 2011 a 2023, disponíveis nos idiomas: inglês, português e espanhol. Utilizado como busca de pesquisas as plataformas - Pubmed, Scielo e Lilacs. Descritores de busca: Anemia ferropriva, anemia na gestação, exames laboratoriais da anemia.

Foram excluídos artigos que não se adequava a temática abordada, artigos de acesso restrito e casos clínicos.

Métodos de análise dos dados

O método de escolha para a construção deste trabalho foi o qualitativo que busca uma compreensão sobre - As complicações causadas pela diminuição de ferro no período gestacional e registrada as informações por meio descritivo e através de tabelas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Buscando através deste projeto ampliar conhecimentos e desenvolver na área da temática estudada projetos que visam minimizar casos de anemia ferropriva gestacional, para que isto fosse possível de inicio foi utilizado como base na construção do trabalho, artigos científicos disponíveis nas plataformas Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico os quais foram selecionados 20 artigos, destes após uma seleção criteriosa 13 artigos foram os que se adequa ao objetivo do trabalho quadro 1.

TÍTULO	REFERÊNCIAS
Abordagem da Anemia em Situações Específicas na Mulher: Importância e Evidências para a Tomada de Decisão.	SILVA-FILHO, Agnaldo; PRAÇA, Mariana; CANDIDO, Eduardo; LAMAITA, Rívia. Abordagem da Anemia em Situações Específicas na Mulher: Importância e Evidências para a Tomada de Decisão. <i>Revista FEMINA</i> , n 51(10): 54-84.
Anemia Ferropriva na Gestação: Uma Revisão de Literatura.	GOLDINO, Renata; SILVA, Jannieres. Anemia Ferropriva na Gestação: Uma Revisão de Literatura. <i>Revista Multi. Sert.</i> V.05, n1, p. 64-72, 2023.
Anemia Ferropriva na Gravidez: Prevalência, fatores de riscos e implicações para saúde materna e fetal.	SILVA, Letícia; MACEDO, Rafaela; ROCHA, Enzo; GONÇALVES, Ana; BASTOS, Brenda. Anemia Ferropriva na Gravidez: Prevalência, fatores de riscos e implicações para saúde materna e fetal. <i>Revista Brasilian Journal Of Implantology And Health Sciences</i> , Vol. 6 n 6 (2024), page 153-163.
Prevalência de Anemia e Determinantes da Concentração de Hemoglobina em Gestantes.	MAGALHÃES, Elma; MAIA, Daniela; NETTO, Michele, LAMOUNIER, Joel; ROCHA, Daniela. Prevalência de Anemia e Determinantes da Concentração de Hemoglobina em Gestantes. <i>Cad. Saude Coletiva, Rio de Janeiro</i> , n 26(4): 384-390.
Diagnóstico Laboratorial da Deficiência de Ferro	GROTTI, Helena. Diagnóstico Laboratorial da Deficiência de Ferro. <i>Revista Bras. Hematol.</i> 32(2): 22-28, 2010.

Quadro 1- Artigos utilizados como bases na construção dos resultados.

Silva - Filho e colaboradores, (2023), apontam em seus estudos que o sangramento uterino anormal (SUA) é a perda abundante de sangue menstrual que afeta a qualidade de vida da mulher em vários aspectos e que cerca de 10% a 30% das mulheres em idade reprodutiva têm este sangramento. Ainda neste estudo foi apontando que uma menstruação com perda sanguínea duradoura e que ultrapassa sete dias ou uma menstruação com perda razoável de sangue em conjunto com uma rotina de alimentação deficiente em ferro podem auxiliar para a redução das reservas deste elemento, podendo ocasionar anemia hipocrômica normocítica ou microcítica, circunstâncias que prejudica saúde e qualidade de

vida de mulheres com SUA. Portanto, neste parâmetro que a mulher em idade reprodutiva possui perda de sangue em alguns casos possui ciclo menstrual irregular fazendo com que estenda o período menstrual torna-se a mulher vulnerável adquirir anemia, nisto torna-se a importância de repor o ferro com alimentação e auxilio de suplementos.

Goldino; Silva., (2023), compreendem a necessidade do ferro como sendo fonte para os tecidos corporais no qual ajudara no desempenho das funções das células básicas, é dito também pelo autores que o ferro é de extrema importância para os músculos, cérebro e o funcionamento das células vermelhas do sangue, no qual auxilia no transporte de oxigênio dentro das células citadas. Os autores também relataram em seu estudo sobre a importância do ferro no período gestacional que em casos da diminuição deste componente poderá acarretar em diversas modificações e adaptações do organismo para conseguir suprir as necessidades do corpo para um bom desempenho fisiológico da mulher, proporcionando um meio saudável para o desenvolvimento fetal.

Portanto é visto que é natural que mulheres em período gestacional necessitem de uma maior demanda do ferro e quando este encontra-se em baixa quantidade ideal para as necessidades fisiológicas da gestante poderá acarretar em sérios problemas para gestante quando para o desenvolvimento do feto, em alguns casos as gestantes são assintomáticas e isso dificulta o diagnóstico precoce da anemia.

Silva et al (2024), menciona em seu estudo científico que existem vários fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento da anemia durante a gestão, os autores destacaram a deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12, má nutrição, hemorragia e infecção parasitária. Visto que anemia na gestação pode acarretar em várias consequências para a gestante e o feto, como o parto prematuro, baixo peso ao nascer e mortalidade materna, além de está associado ao déficit no desenvolvimento cognitivo e físico do recém-nascido. Os autores destacam também as manifestações clínicas da anemia na gravidez, no qual, varia de leve a grave e podendo incluir tais estado clínico a fadiga, fraqueza, palidez cutânea e mucosa falta de ar, tontura, essas manifestações ocorrem devido à diminuição da capacidade de transporte do oxigênio pelo sangue, e ainda ressaltaram que há gestantes que são assintomáticas.

No entanto anemia na gestação é uma condição na qual requer atenção, pois, além de prejudicar o bem – estar da mãe pode afetar o desenvolvimento do bebê, ou seja, as consequências da anemia na gestação podem ser graves, levando a complicações que influenciam até o desfecho do parto e estado de saúde do bebê.

Magalhães et al., (2018), fizeram uma análises com 328 gestantes, com faixa etária de 20 a 35 anos, destas com referencia ao valor nutricional 27, 2% das gestantes tinham excesso de peso antes da gestação. Verificaram também que apenas 4,3% das gestantes estavam com ganho de peso dentro das normalidades e 35,7% apresentavam sobre peso ou obesidade. Na data da coleta de dados sobre o consumo de alimento os autores obtiveram como dados que a maioria das gestantes não consumiam alimentos fontes de ferro, e

além disso 26,8% destas gestantes não haviam sido suplementadas de maneira profilática com sais minerais. Tendo resultado de prevalência de anemia 18,9% com uma média de hemoglobina nas gestantes igual a 11,9%g/dL.

Diante deste cenário baseado nos estudos de Magalhães et al., (2018), pode se perceber o quanto ainda há uma falha na questão de orientação para com essas gestante, uma maioria tendo alimentação de forma não saudável e outras além de não ingerir em sua dieta alimentos com fontes de ferro passando também a não fazer uso de suplementos, colocando assim a gestação em risco do desenvolvimento da anemia ferropriva e consequentemente desenvolver complicações durante a gestão e o parto.

Grotto Helena (2010), define que a deficiência de ferro como a redução do ferro corpóreo total, sendo avaliada através de exame laboratoriais que medem diferentes parâmetros relacionados ao ferro e à produção de hemoglobina, tendo como principais exames para avaliar os níveis de ferro e identificar uma possível anemia ferropriva o hemograma, na qual é realizada a dosagem de hemoglobina e valores dos índices hematimétricos, portanto sendo os primeiros indicadores que sinalizam para o clínico uma possível alteração no estado do ferro. Valores normais da hemoglobina em mulheres 12g/dL, sendo valores abaixo pode sinalizar uma deficiência.

Visto que anemia na gestação não deve ser negligenciada, devido o grande impacto de pode causar tanto na saúde materna quanto na fetal. O acompanhamento pré- natal é de suma importância, além da realização dos exames o fator da alimentação auxiliam para uma gestação segura, evitando a diminuição da produção de ferro corpórea e nisto evita o aparecimento de outras patologias que podem causar complicações para mãe e o bebê.

CONCLUSÃO

A anemia ferropriva na gestação é uma condição prevalente que impacta significativamente a saúde materno-fetal e podendo resultar em complicações severas como o parto prematuro, baixo peso ao nascer e aumento do risco de mortalidade tanto para a mãe quanto para o bebê. Para reduzir os riscos associados à anemia ferropriva na gestação, a identificação precoce o acompanhamento regular durante o pré-natal são essenciais, além da suplementação de ferro e uma dieta equilibrada e rica em fontes de ferro, ou seja, acompanhadas pela educação alimentar das gestantes, são medidas eficazes de prevenção e tratamento.

Logo, conclui-se deste estudo a importância do diagnóstico precoce e de intervenção adequada para minimizar os efeitos adversos da anemia ferropriva e/ou até mesmo evitá-la na saúde materna e no desenvolvimento do fetal. Além disto pode-se também dar ênfase a política pública de saúde que fortaleçam o acesso a suplementos nutricionais, acompanhamento médico adequado e campanhas de conscientização, visando promover gestações mais seguras e saudáveis.

AGRADECIMENTOS

Marina: Dedico primeiramente a Deus, por me dar vida todos os dias para estudar e lutar pelos meus sonhos. Aos meus tios Ana Cláudia e Flávio Nery, sem eles nada seria possível. A minha amada mãe Carla Oliveira, minha avó Ana Maria e a toda família. Por fim, agradeço também a Gabriel Menezes, por todo apoio e ajuda nessa fase final. Obrigada, amo vocês. Colossenses 3:17.

Nathalia: Agradeço primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, socorro presente na hora da angústia, a minha tia Marisa, minha avó, minha mãe, ao meu esposo e ao meu querido avô Maurício (In memoriam), que nos deixou há pouco tempo, mas fez tanto por me ao longo da sua vida.

Guilherme: Agradeço aos meus pais e irmãos, pelo amor, apoio e incentivo. Agradeço também aos meus amigos e professores que foram fundamentais nesta jornada.

Raynne: Agradeço primeiramente a Deus sem ele nada disso seria possível, a Nossa Senhora Aparecida pela sua intercessão em todos os momentos. Agradeço aos meus pais Ronaldo Feitosa e Suzana Maria, que mesmo com todos os obstáculos não mediram esforços para realizar esse sonho e ao meu irmão Ronald Feitosa por todo apoio a Lucas Everaldo pelo apoio nesta reta final e aos demais familiares e amigos que me acompanharam nessa trajetória. Essa conquista é nossa!

REFERÊNCIAS

BARROS, Mariela. Diagnóstico da Deficiência de Ferro: Aspectos Essenciais. **Revista Cubana de Hematologia, Imunologia e Hemoterapias**. Vol. 33, 2016.

CASTRO, Samara et al. Os Riscos da Anemia Ferropriva Durante a Gestação e a Importância do Diagnóstico Clínico Laboratorial. **Revista Society And Development**. V. 11, n 14, 2022.

CORRÊA, Marília; MESQUITA, Thábata; EDUARDO, Anna; LIMA, Axell. Diagnóstico Laboratorial de Anemia Ferropriva. **Revista Ciência da Saúde: Aspectos Diagnósticos e Preventivos de Doenças**. Capítulo 19, 2023.

DORELO, Rodrigo; MENDEZ, Daniela; ORICCHIO, Mrtin; Olano, Carolina. Anemia Y Patología Digestiva. **An Facultad Med** 8(1):301, 2021.

GOLDINO, Renata; SILVA, Jannieres. Anemia Ferropriva na Gestação: Uma Revisão de Literatura. **Revista Multi. Sert.** V.05, n1, p. 64-72, 2023.

GROTTO, Helena. Diagnóstico Laboratorial da Deficiência de Ferro. **Revista Bras. Hematol.** 32(2): 22-28, 2010.

MAGALHÃES, Elma; MAIA, Daniela; NETTO, Michele, LAMOUNIER, Joel; ROCHA, Daniela. Prevalência de Anemia e Determinantes da Concentração de Hemoglobina em Gestantes. **Cad. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro**, n 26(4): 384-390.

MATTOS, Beatriz et al. Anemia Por Deficiência de Ferro. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.** Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de Novembro de 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais. **Tiragem: 1º Edição.** ISBN 978-85-334-2042-7, 2013.

SÁNCHEZ, Lina et al. La Anemia Fisiológica Frente a La Patológica en el Embarazo. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.** 44(2), 2018.

SATO, Ana; FUJIMORI, Elizabeth; SZARFARC, Sophia. Curvas de Hemoglobina ao Longo da Gestação antes e Após a Fortificação de Farinha com Ferro. **Revista Esc. Enferm USP.** 48(3): 409-14, 2014.

SILVA, Letícia; MACEDO, Rafaela; ROCHA, Enzo; GONÇALVES, Ana; BASTOS, Brenda. Anemia Ferropriva na Gravidez: Prevalência, fatores de riscos e implicações para saúde materna e fetal. **Revista Brasilian Journal Of Implantology And Health Sciences**, Vol. 6 n 6 (2024), page 153-163.

SILVA-FILHO, Agnaldo; PRAÇA, Mariana; CANDIDO, Eduardo; LAMAITA, Rívia. Abordagem da Anemia em Situações Específicas na Mulher: Importância e Evidências para a Tomada de Decisão. **Revista FEMINA**, n 51(10): 54-84.

AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES ADME/TOX *IN SILICO* E *IN VITRO* DE PRODUTOS NATURAIS ATRAVÉS DOS MODELOS PAMPA TGI E PAMPA BHE



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411207>

Data de aceite: 21/11/2024

Dienifer Kaline Heiss

Centro Universitário Univel - Cascavel PR
<https://lattes.cnpq.br/2258491154623389>

Bruno Henrique de Villa Kraus

Centro Universitário Univel - Cascavel PR
<https://lattes.cnpq.br/5684021373493467>

Tiago Tizziani

Centro Universitário Univel - Cascavel PR
Universidade Federal de Santa Catarina –
UFSC - Florianópolis SC
<https://orcid.org/0000-0002-2651-0557>

RESUMO: As membranas lipídicas atuam como barreiras biológicas envolvendo um conjunto diverso de processos físico-químicos e bioquímicos no corpo humano. Na farmacocinética, a permeação transmembrana está diretamente relacionada à absorção do fármaco e sua ação no alvo desejado. O aumento da probabilidade de sucesso na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, a serem administrados por diferentes vias, está intimamente ligado à avaliação de características relacionadas à sua permeabilidade, através de membranas biológicas. Neste contexto, o presente

trabalho teve como objetivo avaliar *in vitro* a permeabilidade passiva transmembranar aparente de uma di-hidroestirilpirona (1), uma estirilpirona (2) e uma xantona (3), obtidas de *Polygala altomontana* e *Polygala densiracemosa*, respectivamente. Os testes foram realizados de acordo com a metodologia descrita por Wohnsland et al. (2001) com adaptações. No modelo mimetizando a permeabilidade intestinal (PAMPA TGI), o lipídio utilizado foi 1% de fosfatidilcolina (p/v) em dodecano; já para mimetizar a barreira hematoencefálica (PAMPA BBB) foi utilizado PBL (Porcine Brain Lipid) a 1% (p/v) em dodecano. A melhor permeabilidade foi observada para a diidroestirilpirona (1) com permeabilidade aparente (Papp) de $1,02 \times 10^{-5}$ cm s⁻¹ e 2,83% de retenção de membrana (RM) no modelo PAMPA TGI e Papp de $4,14 \times 10^{-6}$ cm s⁻¹ e RM de 54,88% no modelo PAMPA BBB. Esses resultados demonstram que o composto 1 tem potencial de pesquisa em modelos de atividade no sistema nervoso central, embora a permeação para a BHE seja menor que a barreira intestinal, devido à sua maior seletividade. A estirilpirona 2 apresentou um TGI Papp de $4,93 \times 10^{-6}$ cm s⁻¹ e um MR de 9,52%; BHE Papp de $5,06 \times 10^{-6}$ cm s⁻¹ e RM de 7,13%; a menor

permeabilidade do composto 2 em relação ao 1 pode estar relacionada ao seu menor Log P observado *in silico*. A xantona (3) apresentou um TGI Papp de $4,26 \times 10^{-7}$ cm s⁻¹ e um RM de 11,86% e um Papp BBB de $5,37 \times 10^{-7}$ cm s⁻¹ e um RM de 16,06%, demonstrando a menor permeação entre os compostos avaliados. O que se justifica devido à sua menor lipofilicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacocinética, ADME/Tox, permeabilidade, PAMPA TGI, PAMPA BHE.

EVALUATION OF ADME/TOX PROPERTIES *IN SILICO* AND *IN VITRO* OF NATURAL PRODUCTS USING THE PAMPA GIT AND PAMPA BBB MODELS

ABSTRACT: Lipid membranes act as biological barriers involving a diverse set of physicochemical and biochemical processes in the human body. In pharmacokinetics, transmembrane permeation is directly related to drug absorption and its action on the desired target. Increasing the probability of success in the research and development of new drugs, to be administered by different routes, is closely linked to the evaluation of characteristics related to their permeability through biological membranes. In this context, the present study aimed to evaluate *in vitro* the apparent passive transmembrane permeability of a dihydrostyrylpyrone (1), a styrylpyrone (2) and a xanthone (3), obtained from *Polygala altomontana* and *Polygala densiracemosa*, respectively. The tests were performed according to the methodology described by Wohnsland et al. (2001) with adaptations. In the model mimicking intestinal permeability (PAMPA TGI), the lipid used was 1% phosphatidylcholine (w/v) in dodecane; to mimic the blood-brain barrier (PAMPA BBB), PBL (Porcine Brain Lipid) at 1% (w/v) in dodecane was used. The best permeability was observed for dihydrostyrylpyrone (1) with apparent permeability (Papp) of 1.02×10^{-5} cm s⁻¹ and 2.83% membrane retention (MR) in the PAMPA TGI model and Papp of 4.14×10^{-6} cm s⁻¹ and MR of 54.88% in the PAMPA BBB model. These results demonstrate that compound 1 has research potential in models of activity in the central nervous system, although permeation to the BBB is lower than the intestinal barrier, due to its greater selectivity. Styrylpvrone 2 showed a TGI Papp of 4.93×10^{-6} cm s⁻¹ and a MR of 9.52%; BBB Papp of 5.06×10^{-6} cm s⁻¹ and MR of 7.13%; the lower permeability of compound 2 in relation to 1 may be related to its lower Log P observed in *silico*. Xanthone (3) showed a TGI Papp of 4.26×10^{-7} cm s⁻¹ and a MR of 11.86% and a BBB Papp of 5.37×10^{-7} cm s⁻¹ and a MR of 16.06%, demonstrating the lowest permeation among the compounds evaluated. This is justified due to its lower lipophilicity.

KEYWORDS: Pharmacokinetics, ADME/Tox, permeability, PAMPA GIT, PAMPA BBB.

INTRODUÇÃO

As membranas lipídicas atuam como barreiras biológicas envolvendo um conjunto diverso de processos físico-químicos e bioquímicos no corpo humano (KERNS, 2008). Na farmacocinética, a permeação transmembrana está diretamente relacionada à absorção do fármaco e sua ação no alvo desejado. O aumento da probabilidade de sucesso na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, a serem administrados por diferentes vias, está intimamente ligado à avaliação de características relacionadas à sua permeabilidade, através de membranas biológicas (SCHNEIDER, 2011).

Estudar as propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção - ADME) de compostos é parte fundamental na descoberta de novos fármacos (LOMBARDO et al., 2017). No estágio inicial de pesquisa e desenvolvimento destes, o ensaio de permeabilidade em membrana artificial paralela (PAMPA) é um dos modelos *in vitro* mais utilizados para prever a absorção passiva transcelular. Através desse modelo, é possível saber se os compostos que apresentaram potencial atividade *in vitro* chegarão ao seu alvo *in vivo*, seja na absorção do trato gastrointestinal (PAMPA TGI) ou no sistema nervoso central (PAMPA BHE) pela permeação da barreira hematoencefálica (PETIT et al., 2016).

Os fármacos podem transpor as barreiras biológicas por diferentes mecanismos. A difusão passiva é o principal mecanismo de transporte transmembranar para a maioria dos fármacos que entram na circulação sistêmica e dependem das propriedades físico-químicas dos mesmos, como a lipofilicidade (OOSTENDORP; BEIJNEN; SCHELLEN, 2009).

A administração de fármacos pela via oral é desejável para a maioria dos medicamentos, devido à conveniência e facilidade de adaptação do paciente. Após o medicamento ser administrado oralmente, ele é dissolvido em fluidos gastrointestinais e absorvido pelo sistema digestivo. A absorção ocorre principalmente no intestino delgado, onde as moléculas permeiam a membrana celular da parede do intestino atingindo a circulação sanguínea (SUN et al., 2017).

O ensaio PAMPA avalia a capacidade de um composto se difundir de um compartimento doador (contendo o composto testado diluído em tampão) para um compartimento aceptor (contendo somente o tampão), que são separados por uma membrana artificial lipofílica. Dependendo da composição da membrana artificial usada, diferentes barreiras biológicas podem ser mimetizadas (CHEN et al., 2008).

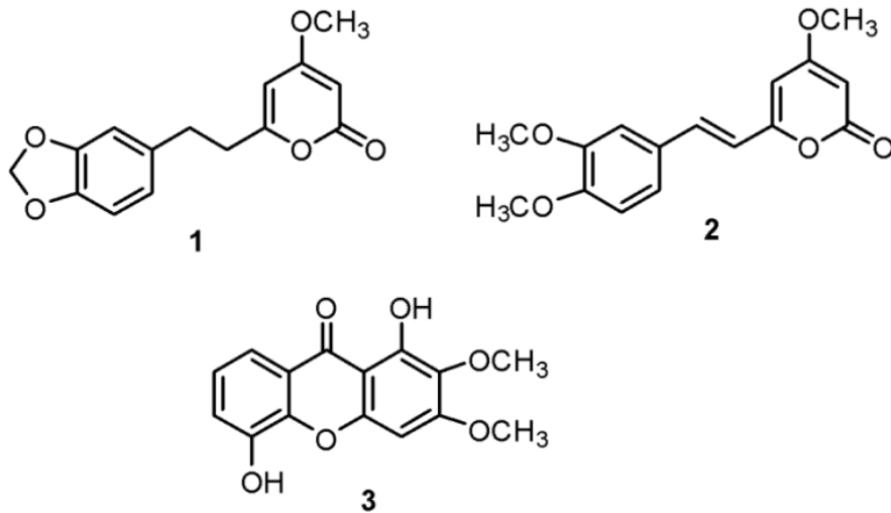


Figura 1 – Compostos selecionados para os ensaios *in silico* e *in vitro*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio de permeabilidade em membrana artificial paralela: modelos PAMPA TGI e PAMPA BHE

Os ensaios de permeabilidade foram realizados de acordo com a metodologia descrita por WOHNSLAND e FALLER, 2001 com adaptações.

Neste ensaio utiliza-se dois compartimentos, um doador e outro aceptor, contendo tampão aquoso que mimetiza o pH fisiológico, separados por uma membrana artificial disposta sobre um filtro poroso, formando um sanduíche.

No dia anterior à realização dos ensaios de permeabilidade, foram preparadas as soluções doadoras pela diluição das soluções estoque das amostras em DMSO (1000 ppm) em tampão fosfato 50% (v/v) e agitação durante a noite. Após agitação, as soluções doadoras foram filtradas. Em seguida, os filtros de uma placa sanduíche de 96 poços foram revestidos com uma solução de 10 μ L de solução de 1% (m/v) do lipídio fosfatidilcolina em dodecano para mimetizar a absorção gastrointestinal e em PBL (*Porcine Brain Lipid*) para mimetizar a barreira hematoencefálica. Depois, 150 μ L das soluções foram adicionadas aos poços doadores e 300 μ L da solução aceptor (50% DMSO em tampão fosfato) foram adicionados aos poços da placa aceptor. A placa doadora foi acoplada sobre a placa aceptor e incubada no escuro por um período de 5 horas a temperatura ambiente sob agitação a cada 20 min.

Logo após, em frascos separados foram adicionados 150 μ L da solução doadora em 300 μ L da solução aceptor rendendo as respectivas soluções de equilíbrio. Os experimentos foram realizados em quadruplicata. Depois da incubação, a placa doadora e a placa aceptor foram separadas, e os poços e as soluções de equilíbrio foram analisados diretamente por HPLC a fim de se determinar as respectivas áreas. A permeabilidade PAMPA foi calculada utilizando a seguinte equação (WOHNSLAND; FALLER, 2001):

$$Paap = \frac{V_D V_A}{(V_D V_A) At} (-\ln(1 - r))$$

Onde: V_D é o volume do poço doador; V_A é o volume do poço aceptor; A é área do filtro; t é o tempo em segundos e r é a razão entre a área dos poços aceptor e área das soluções de equilíbrio obtidas por HPLC.

Lipofilicidade (Log P)

A determinação do log P calculado dos compostos isolados neste trabalho foi realizada através do programa Molinspiration (Cheminformatics). Os compostos que apresentam maior coeficiente de partição, ou seja, têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a apresentar maior taxa de permeabilidade pelas biomembranas hidrofóbicas (BARREIRO; FRAGA, 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ensaio de permeabilidade em membrana artificial paralela: modelos PAMPA TGI e PAMPA BHE

No presente trabalho, a permeabilidade foi avaliada de acordo com a metodologia descrita por Wohnsland e Faller (2001), com adaptações. Para mimetizar a absorção gastrointestinal foi utilizado o lipídio fosfatidilcolina e para mimetizar a barreira hematoencefálica foi usado PBL (*Porcine Brain Lipid*) (WOHNSLAND; FALLER, 2001). A melhor permeabilidade foi observada para a di-hidroestirilpirona (1) com P_{app} de $1,02 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ e 2,83% de retenção de membrana (RM) no modelo PAMPA TGI e P_{app} de $4,14 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ e RM de 54,88% no modelo PAMPA BHE. Estes resultados demonstram que o composto 1 possui potencial de investigação em modelos de atividade no sistema nervoso central. A estirilpirona (2) apresentou P_{app} TGI de $4,93 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ e RM de 9,52%; P_{app} BHE de $5,06 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ e RM de 7,13%; a menor permeabilidade do composto 2 em relação ao 1 pode estar relacionada ao menor Log P do mesmo. A xantona (3) demonstrou a menor permeação entre os compostos avaliados. O que se justifica devido a maior polaridade da mesma.

Composto	P_{app} TGI (cm s ⁻¹)	RM (%)	P_{app} BHE (cm s ⁻¹)	RM (%)
1	$1,02 \times 10^{-5}$	2,83	$4,14 \times 10^{-6}$	54,88
2	$4,93 \times 10^{-6}$	9,52	$5,06 \times 10^{-6}$	7,13
3	$4,26 \times 10^{-7}$	11,86	$5,37 \times 10^{-7}$	16,06

Tabela 1 - Permeabilidade aparente dos compostos analisados pelos modelos PAMPA TGI e PAMPA BHE.

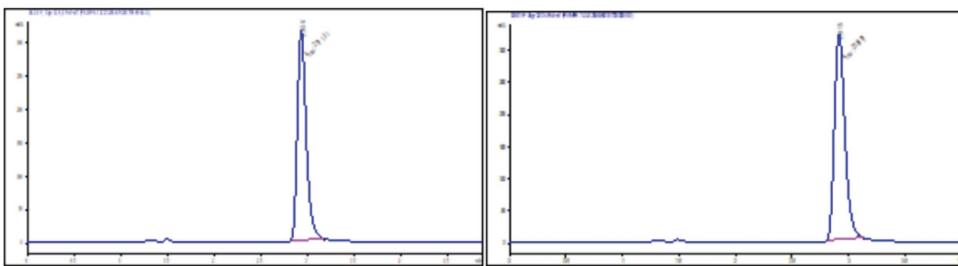


Figura 2 – Cromatograma obtido em HPLC-DAD (λ 320 nm) da solução de equilíbrio do composto (3).

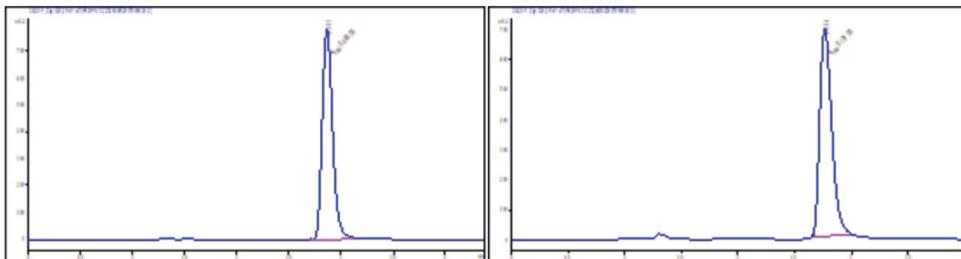


Figura 3 – Cromatograma obtido em HPLC-DAD (λ 320 nm) da solução doadora TGI e BHE do composto (3).

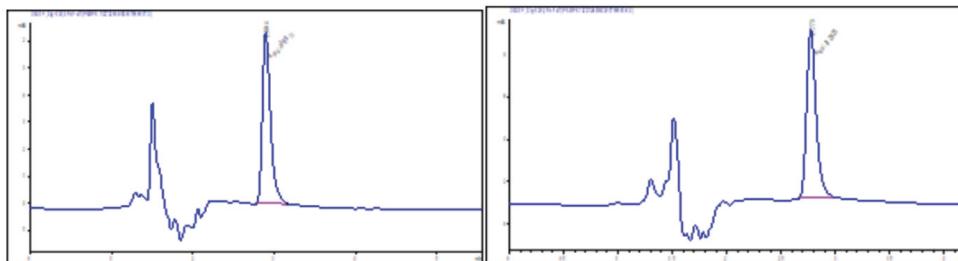


Figura 4 - Cromatograma obtido em HPLC-DAD (λ 320 nm) da solução aceptora TGI e BHE do composto (3).

Lipofilicidade

A lipofilicidade, expressa como o logaritmo do coeficiente de partição octanol-água ($\log P$), constitui uma das propriedades mais importantes na ação de fármacos, influenciando tanto nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos quanto na toxicidade dos fármacos (TSOPELAS; GIAGINIS; TSANTILI-KAKOULIDOU, 2017).

Embora a lipofilicidade tenha um papel importante na permeabilidade de fármacos e suas interações com receptores, elevados valores de $\log P$ estão associados a fármacos com características indesejadas, como de metabolismo demorado e imprevisível, alta ligação a proteínas plasmáticas ou acumulo nos tecidos, o que pode acarretar em toxicidade (SMITH; JONES; WALKER, 1996).

A determinação do $\log P$ calculado dos compostos isolados neste trabalho foi realizada através do programa Molinspiration (Cheminformatics). Os compostos que apresentam maior coeficiente de partição, ou seja, têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a apresentar maior taxa de permeabilidade pelas biomembranas hidrofóbicas, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade, o que pode resultar no aumento de seus efeitos farmacológicos ou até mesmo toxicidade (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Nas últimas décadas, vários estudos demonstraram a importância de se monitorar as propriedades físico-químicas de fármacos, a fim de se obter menores problemas relacionados à má absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos mesmos (WARING et al., 2015). Começando com a regra proposta por Lipinski, chamada de “Rule of Five” ou Regra dos Cinco, que é um conjunto de valores, que classifica os compostos, de acordo com a maior ou menor probabilidade de serem absorvidos, após administração oral (LIPINSKI et al., 1997).

A “Regra dos 5” de Lipinski estabelece que a má absorção ou permeação de compostos é mais provável quando:

- O $\log P$ está acima de 5;
- Existem mais de 5 doadores de ligação de H (expressos como a soma de OH e NH);
- Existem mais de 10 aceptores de ligação de H (expressos como a soma de N e O);
- A massa molecular (MM) é superior a 500.

Como pode ser observado na **Tabela 2** a di-hidroestirilpirona **1**, a estirilpirona **2** e a xantona **3** apresentaram log P entre a faixa considerada ideal. Além disso, nenhuma violação da Regra de Lipinski foi observada para estes compostos.

Composto	Estrutura	Log P	OH, NH	O, N	MM	Violações
1			0	5	274,08	0
2		2,96	0	5	288,10	0
3		2,83	2	6	288,06	0

Tabela 2 - Valores de Log P calculados e demais parâmetros que influenciam na absorção e permeação para os compostos selecionados.

CONCLUSÃO

A realização de *screening* de compostos isolados por métodos preditivos ou experimentais de propriedades físico-químicas envolvidas no processo ADME/Tox são muito importantes na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. A di-hidroestirilpirona **1**, a estirilpirona **2** e a xantona **3** apresentaram boa permeação pelas membranas biológicas mimetizadas para o trato gastrointestinal e barreira hematoencefálica nos modelos PAMPA TGI e PAMPA BHE. Além disso, nenhuma violação da Regra de Lipinski foi observada para estes compostos.

REFERÊNCIAS

- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos.** [s.l.] Artmed Editora, 2014.
- CHEN, X. et al. A Novel Design of Artificial Membrane for Improving the PAMPA Model. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 7, p. 1511–1520, 10 jul. 2008.
- KERNS, E.H.; et al. **Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods.** California: Elsevier, 2008.
- LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, jan. 1997.

LOMBARDO, F. et al. In Silico Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics (ADME-PK): Utility and Best Practices. An Industry Perspective from the International Consortium for Innovation through Quality in Pharmaceutical Development. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 22, p. 9097–9113, 22 nov. 2017.

OOSTENDORP, R. L.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. The biological and clinical role of drug transporters at the intestinal barrier. **Cancer Treatment Reviews**, v. 35, n. 2, p. 137–147, abr. 2009.

PETIT, C. et al. Prediction of the Passive Intestinal Absorption of Medicinal Plant Extract Constituents with the Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA). **Planta Medica**, v. 82, n. 05, p. 424–431, 12 fev. 2016.

SCHNEIDER, N.F.Z. (Dissertation in Pharmacy), Federal University of Santa Catarina, 2011.

SMITH, D. A.; JONES, B. C.; WALKER, D. K. Design of drugs involving the concepts and theories of drug metabolism and pharmacokinetics. **Medicinal Research Reviews**, v. 16, n. 3, p. 243–266, maio 1996.

SUN, H. et al. Highly predictive and interpretable models for PAMPA permeability. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1266–1276, fev. 2017.

TSOPELAS, F.; GIAGINIS, C.; TSANTILI-KAKOULIDOU, A. **Lipophilicity and biomimetic properties to support drug discovery** *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017.

WARING, M. J. et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 7, p. 475–486, 19 jul. 2015.

WOHNSLAND, F.; FALLER, B. High-Throughput Permeability pH Profile and High-Throughput Alkane/Water log P with Artificial Membranes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 923–930, mar. 2001.

O PAPEL DA CONSULTA FARMACÊUTICA NA PROMOÇÃO DA SAÚDE E BEM-ESTAR DOS PACIENTES



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411208>

Data de aceite: 26/11/2024

Paulo Victor Coelho Braga

RESUMO: Este estudo avaliou o impacto das consultas farmacêuticas na saúde e bem-estar de pacientes com doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), em farmácias comunitárias de Itaperuna/RJ. A metodologia combinou questionários estruturados e entrevistas semiestruturadas com 100 pacientes, analisando três indicadores: adesão ao tratamento, satisfação com o atendimento farmacêutico e qualidade de vida. Os resultados mostraram melhorias significativas: adesão ao tratamento subiu de 45% para 75%, satisfação com o atendimento aumentou de 50% para 80%, e a qualidade de vida passou de 40% para 65%. Pacientes com consultas mensais relataram maior satisfação (85%) e adesão (80%) em comparação às consultas trimestrais. A adesão foi maior em indivíduos de 40 a 59 anos (78%) do que em pacientes com 60 anos ou mais (72%). O estudo destaca o papel do farmacêutico como agente de saúde e reforça as consultas farmacêuticas como estratégia eficaz no manejo de doenças crônicas. Apesar das

limitações, como o foco em uma amostra específica, os achados sugerem que sua ampliação pode otimizar os cuidados de saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Consulta farmacêutica, Doenças crônicas, Adesão ao tratamento, Qualidade de vida, Satisfação do paciente.

THE ROLE OF PHARMACEUTICAL CONSULTATION IN PROMOTING PATIENTS' HEALTH AND WELL-BEING

ABSTRACT: This study evaluated the impact of pharmaceutical consultations on the health and well-being of patients with chronic conditions, such as systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes mellitus (DM), in community pharmacies in Itaperuna/RJ. The methodology included structured questionnaires and semi-structured interviews with 100 patients, analyzing three indicators: treatment adherence, satisfaction with pharmaceutical care, and quality of life. Results showed significant improvements: adherence to treatment increased from 45% to 75%, satisfaction with care rose from 50% to 80%, and quality of life improved

from 40% to 65%. Monthly consultations yielded higher satisfaction (85%) and adherence (80%) compared to quarterly consultations. Adherence was also higher among patients aged 40-59 years (78%) than those aged 60 years or older (72%). The study underscores the pharmacist's role as a healthcare agent and highlights pharmaceutical consultations as an effective strategy for managing chronic diseases. Despite limitations, such as a focus on a specific sample, findings suggest broader implementation could optimize healthcare and improve patients' quality of life.

KEYWORDS: Pharmaceutical consultation, Chronic diseases, Treatment adherence, Quality of life, Patient satisfaction.

INTRODUÇÃO

No Brasil, assim como em muitos países, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) constituem o problema de saúde pública de alta magnitude, sendo responsáveis por 76% das mortes, com destaque para os quatro grupos de causas de morte enfocados pela Organização Mundial de saúde (OMS): cardiovasculares, câncer, respiratórias crônicas e diabetes (Malta, 2021).

A consulta farmacêutica tem se consolidado como uma prática essencial na promoção da saúde e no cuidado de pacientes portadores de DCNT (Mendes, 2010). Segundo a OMS (OMS, 2006), o papel do farmacêutico foi expandido para além da mera dispensação de medicamentos, incorporando funções educativas e de monitoramento contínuo de pacientes, especialmente aqueles que demandam acompanhamento prolongado e cuidados especializados. Nesse contexto, o farmacêutico atua como parte de equipes multidisciplinares, contribuindo diretamente para o uso racional de medicamentos e para a prevenção do agravamento de doenças.

Diante do acima exposto, o presente estudo objetiva realizar a consulta farmacêutica com pacientes portadores de DCNT na Drogaria Bem-Estar e, após, investigar o impacto de tais consultas na adesão ao tratamento medicamentoso, na satisfação dos pacientes frente ao trabalho oferecido.

Este estudo é justificado pela necessidade crescente de evidências que reforcem a importância da implementação de consultas farmacêuticas como parte integrante das políticas de saúde pública. O Brasil, assim como diversos outros países, enfrenta desafios no controle das DCNT e na promoção da adesão ao tratamento e, sendo a consulta farmacêutica uma solução viável e eficiente para otimizar os resultados terapêuticos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Neste contexto, o presente trabalho realizou uma pesquisa com 100 pacientes em farmácias comunitárias na cidade de Itaperuna/RJ. Foi utilizado uma metodologia mista, que combinou questionários estruturados com entrevistas semiestruturadas, permitindo uma análise quantitativa e qualitativa dos dados. Os resultados obtidos foram referentes à adesão ao tratamento, satisfação dos pacientes e impacto da consulta farmacêutica na melhora da qualidade de vida dos pacientes atendidos, além de uma discussão sobre a importância das consultas farmacêuticas como estratégia para o manejo de doenças crônicas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O papel do farmacêutico na promoção à saúde

Nos últimos anos a literatura tem destacado uma ampliação do papel do farmacêutico, indo além da dispensação de medicamentos e gerenciamento de estoques para atuar ativamente na gestão da farmacoterapia de pacientes, em especial aqueles diagnosticados com DCNT (Aljumah et Hassali, 2015; Silva et al., 2020). Essa atuação tem demonstrado impactos positivos na adesão ao tratamento farmacoterapêutico e na educação em saúde, prevenindo complicações decorrentes do uso incorreto de medicamentos (Santos & Oliveira, 2019). O conceito de atenção farmacêutica reflete essa evolução, centralizando a responsabilidade do farmacêutico em garantir que os pacientes obtenham os resultados terapêuticos desejados de seus medicamentos.

A Atenção Farmacêutica é definida com um conjunto de ações e serviços realizados pelo profissional farmacêutico, levando em consideração as concepções do indivíduo, família, comunidade e equipe de saúde com foco na prevenção e resolução de problemas de saúde, além da sua promoção, proteção, prevenção de danos e recuperação, incluindo não só a dimensão clínico-assistencial, mas também a técnico-pedagógica do trabalho em saúde (Brasil, 2018).

Os serviços farmacêuticos clínicos visam a promoção do uso racional de medicamentos, dentre os quais se destacam a revisão da farmacoterapia, a conciliação de medicamentos e o acompanhamento farmacoterapêutico, que objetivam a prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados com a farmacoterapia (PRF). Portanto, a Atenção Farmacêutica, ao promover o uso correto dos medicamentos, busca contribuir para o controle das DCNT e minimizar o quadro de morbimortalidade causada por medicamentos, promovendo a melhoria da qualidade de vida, redução de danos à saúde e redução de custo (Samir et al. 2019).

Segundo a OMS, a consulta farmacêutica é uma estratégia eficaz para o uso racional de medicamentos e controle de doenças crônicas, minimizando complicações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes através do oferecimento de um suporte contínuo e personalizado (Martins; Souza, 2020). Esse cuidado resulta na redução de complicações relacionadas a tais enfermidades, melhora do bem-estar geral dos pacientes e aumento na adesão ao tratamento medicamentoso (Machado et al., 2017).

Estudos como o de Almeida & Castro (2019) reforçam que pacientes que participam regularmente de consultas farmacêuticas relatam melhorias significativas na adesão ao tratamento, além de uma maior satisfação com o cuidado recebido (Martins & Souza, 2020).

A Atenção farmacêutica e seu papel na promoção à saúde

No contexto da Atenção Farmacêutica, estudos demonstram que as consultas farmacêuticas, ao oferecerem um monitoramento contínuo e individualizado ao paciente, otimizam os resultados terapêuticos de pacientes crônicos, especialmente em pacientes com condições crônicas (Araújo; Freitas, 2006).

A OMS reconhece essa prática como uma ferramenta crucial para promover o uso racional de medicamentos, essencial para a eficácia terapêutica e a prevenção de complicações relacionadas ao uso de medicamentos (Machado et al., 2017).

Dentre os principais PRF avaliados durante a realização da atenção farmacêutica destaca-se a adesão ao tratamento, tendo a baixa adesão um papel crucial para desfechos desagradáveis, incluindo o agravamento da doença e a diminuição da qualidade de vida dos pacientes (Ferreira; Rodrigues, 2019). Pesquisas como a de Machado e colaboradores (2017) demonstram que a consulta farmacêutica desempenha um papel significativo na melhoria da adesão ao tratamento, oferecendo suporte contínuo e orientações que ajudam os pacientes a seguir corretamente seus regimes terapêuticos.

Em trabalho publicado por Silva e colaboradores (2020), o papel do farmacêutico na educação em saúde e na prevenção de agravamentos dos danos à saúde foi demonstrado em estudos longitudinais que acompanharam 11.842 pacientes crônicos por dois anos. Já o estudo realizado por Martins & Souza (2020) demonstra que a consulta farmacêutica, ao focar no uso racional de medicamentos, otimiza os resultados terapêuticos, sendo considerada pela OMS uma ferramenta crucial para o controle de doenças crônicas. Estudos descrevem, ainda, que a aplicação da consulta farmacêutica pode ser estendida para outros campos da atenção à saúde, como o acompanhamento de doenças mentais e o cuidado pré-natal (Sousa et al., 2023).

A importância da consulta farmacêutica na adesão ao tratamento e na melhora da qualidade de vida do paciente

No que tange a consulta farmacêutica, a satisfação dos pacientes é um importante indicador da qualidade do atendimento e está diretamente relacionada ao sucesso das intervenções farmacêuticas. Esse fato ocorre, pois, uma vez criado o vínculo entre o farmacêutico e o paciente, estes tendem a confiar mais no tratamento e a aderir melhor às recomendações médicas. A relação de confiança estabelecida entre o paciente e o farmacêutico é fundamental para melhorar a aceitação das orientações recebidas e, consequentemente, a eficácia dos tratamentos (Silva et al., 2018).

Estudos como o de Silva et al. (2018) mostram que pacientes acompanhados por farmacêuticos relatam níveis mais altos de satisfação com o próprio tratamento, o que pode ser atribuído ao atendimento personalizado e à sensação de segurança proporcionada pelo contato regular com o farmacêutico.

De forma semelhante, a qualidade de vida dos pacientes é um dos principais indicadores de sucesso nas intervenções de saúde, sendo a consulta farmacêutica uma ferramenta essencial para esse sucesso. Estudos indicam que os farmacêuticos contribuem diretamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes atendidos, especialmente em pacientes com condições crônicas (Silva et al., 2020). O trabalho publicado por Azevedo e colaboradores (2013) explora este tema ao avaliar a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas submetidos a consultas farmacêuticas em unidades básicas de saúde, discutindo como intervenções específicas podem melhorar esses índices.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

O presente estudo adotou uma abordagem mista (quantitativa e qualitativa), integrando dados numéricos e narrativas dos pacientes, para investigar de maneira abrangente o impacto das consultas farmacêuticas no tratamento medicamentoso dos pacientes entrevistados.

Para a obtenção dos dados quantitativos foi utilizado um questionário estruturado (Anexo I) para avaliar adesão do paciente ao tratamento, satisfação com o atendimento realizado na Drogaria Bem-Estar (Itaperuna/RJ) e percepções do paciente sobre o impacto das consultas farmacêuticas em sua qualidade de vida. Para os dados qualitativos foram realizadas entrevistas semiestruturadas com um subgrupo de pacientes para explorar suas percepções sobre as consultas farmacêuticas. O uso dessa metodologia mista permitiu não apenas quantificar os resultados relacionados à adesão e satisfação com a consulta farmacêutica, mas também compreender mais profundamente as experiências dos pacientes com o atendimento farmacêutico, possibilitando uma análise robusta e rica em detalhes sobre o impacto deste serviço na promoção da saúde e bem-estar dos pacientes crônicos.

Os questionários foram desenvolvidos com base em modelos descritos na literatura e as entrevistas semiestruturadas foram realizadas com um grupo selecionado de 100 pacientes que participaram das consultas farmacêuticas ao longo dos meses de agosto a novembro de 2024.

A pesquisa foi conduzida pelo Farmacêutico Marcio Pereira Ferreira (CRF/RJ 15613) e incluiu 100 pacientes com diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ou *Diabetes Mellitus* (DM).

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de HAS ou DM há pelo menos um ano e com idade acima de 40 anos. A decisão de incluir apenas pacientes acima de 40 anos justifica-se pela maior vulnerabilidade dessa faixa etária a complicações decorrentes de doenças crônicas, bem como pela maior propensão a necessitar de cuidados contínuos. Todos os pacientes assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido e

foram atendidos pelo farmacêutico responsável pelo projeto em, pelo menos, uma consulta farmacêutica. Após consulta, os questionários sobre a percepção dos pacientes em relação ao serviço prestado foram respondidos, o que permitiu a obtenção dos resultados apresentados na seção 3.

Pacientes que não possuíam o diagnóstico de HAS ou DM confirmado foram excluídos do estudo. A escolha de pacientes com HAS e DM justifica-se pela alta prevalência dessas condições na população brasileira, o que torna a gestão dessas doenças uma prioridade de saúde pública. Além disso, ambos os grupos são reconhecidos pela OMS como altamente beneficiados pelo acompanhamento farmacêutico contínuo.

Análise de dados

A análise quantitativa dos dados gerados pelos questionários foram analisados utilizando estatísticas descritivas e inferenciais. Testes de hipótese, como o teste t e a análise de variância (ANOVA), foram aplicados para verificar diferenças significativas entre os grupos de pacientes.

A análise qualitativa foi realizada através da análise de conteúdo, identificando temas recorrentes para proporcionar uma compreensão mais detalhada das percepções dos pacientes. As entrevistas semiestruturadas foram analisadas com base no método de análise de conteúdo de Bardin, que permitiu identificar temas recorrentes como ‘confiança no farmacêutico’, ‘percepção de melhoria na saúde’ e ‘barreiras ao acompanhamento contínuo’.

RESULTADOS

Ao final do estudo foram respondidos 100 questionários e os dados obtidos estão descritos na tabela 1, em que são comparadas as taxas de adesão ao tratamento e qualidade de vida entre pacientes antes e após receberem as consultas farmacêuticas.

A análise dos dados demonstra que todos os 100 participantes relataram melhora na adesão ao tratamento e qualidade de vida, evidenciando o impacto positivo das consultas farmacêuticas realizadas na Drogaria Bem Estar.

Indicadores Avaliados	Antes das Consultas Farmacêuticas (%)	Após Consultas Farmacêuticas (%)
Adesão ao Tratamento	45	75
Satisfação com o Atendimento	50	80
Qualidade de Vida Elevada (70-100)	40	65
Adesão em Pacientes de 40-59 anos	50	78
Adesão em Pacientes com 60+ anos	40	72
Satisfação com Consultas Mensais	55	85
Satisfação com Consultas Trimestrais	45	75

Tabela 1: Comparação dos Indicadores de Adesão ao Tratamento, Satisfação e Qualidade de Vida dos Pacientes Antes e Após as Consultas Farmacêuticas

Pesquisa de campo: Drogaria Bem Estar (2024)

A análise dos dados demonstra que todos os participantes relataram melhorias na adesão ao tratamento e na qualidade de vida após a introdução das consultas farmacêuticas. Observa-se que 75% dos pacientes com acompanhamento regular apresentaram alta adesão ao tratamento, um aumento significativo em comparação com os 45% registrados antes das consultas.

Além disso, foi possível concluir que a adesão foi mais alta entre pacientes de 40 a 59 anos (78%) quando comparada a pacientes com 60 anos ou mais, que tiveram uma adesão de 72%. Esse padrão reflete a importância de consultas regulares, especialmente para as faixas etárias mais jovens e em situações que exigem um acompanhamento mais frequente.

A frequência das consultas farmacêuticas também foi determinante para os resultados positivos. Pacientes que realizam atendimentos mensais relataram 85% de satisfação com o atendimento farmacêutico, enquanto aqueles com consultas trimestrais registraram 75%. Esses dados reforçam a influência das consultas regulares na satisfação e na percepção de qualidade do atendimento.

Os resultados confirmam que as consultas farmacêuticas desempenham um papel essencial não apenas na adesão ao tratamento, mas também na melhoria da qualidade de vida e satisfação dos pacientes. A integração dessa prática em políticas públicas de saúde pode trazer benefícios substanciais para o manejo de doenças crônicas.

No que se refere ao nível de satisfação dos pacientes com o atendimento farmacêutico, os dados coletados na pesquisa indicam que a maioria dos pacientes (45%) está “muito satisfeita” com o serviço, enquanto apenas uma pequena parcela (5%) relatou estar “insatisfeita” (Gráfico 1). Este resultado reforça a boa aceitação dos pacientes quanto aos atendimentos farmacêuticos recebidos e ressalta a importância das consultas farmacêuticas como forma de cuidado ao paciente.

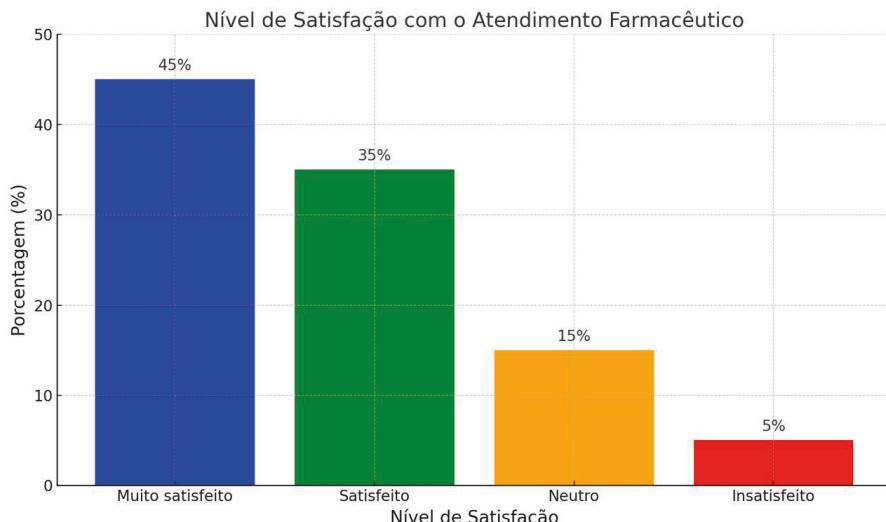


Gráfico 1: Satisfação com o atendimento farmacêutico

Pesquisa de campo: Drogaria Bem Estar (2024)

No que se refere a percepção sobre a qualidade de vida, foi possível identificar que 70% dos pacientes na faixa etária entre 40 e 59 anos revelam ter alta qualidade de vida, enquanto apenas 60% dos que possuem 60 anos ou mais revelaram acreditar que sua qualidade de vida era boa (Gráfico 2). Ainda sobre a percepção da qualidade de vida, foi possível concluir que entre hipertensos e diabéticos há uma variação neste percepção: 68% dos hipertensos dizem ter boa qualidade de vida enquanto 62% dos diabéticos relataram o mesmo.

Com relação à adesão ao tratamento medicamentoso, foi possível concluir que 75% dos pacientes com acompanhamento regular demonstraram ter alta adesão. Esse resultado é corroborado pelos depoimentos qualitativos, que destacam o papel do farmacêutico em oferecer suporte contínuo e personalizado.

Quando analisada por faixa etária, a adesão foi maior entre pacientes com idade entre 40 e 59 anos (78%) e menor entre aqueles com 60 anos ou mais (72%) no grupo que recebe consultas farmacêuticas regulares.

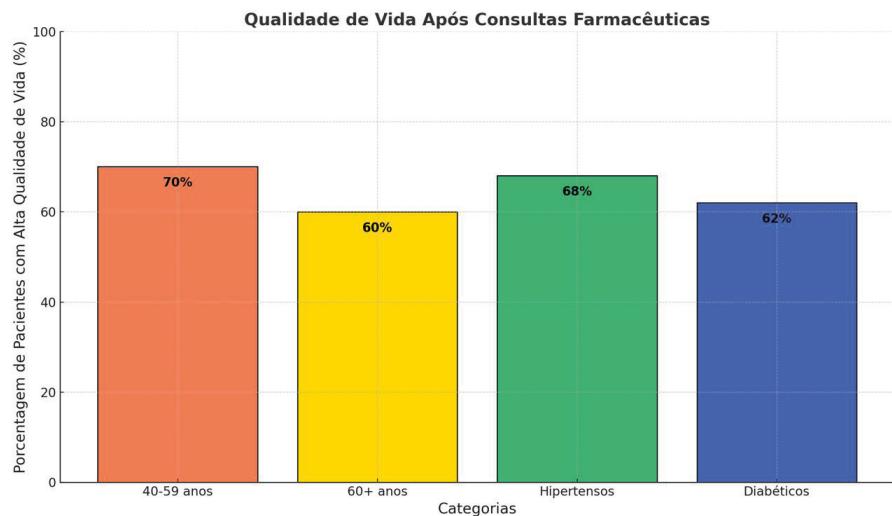


Gráfico 2: Qualidade de Vida após as Consultas Farmacêuticas

Pesquisa de campo: Drogaria Bem Estar (2024)

A frequência das consultas também se mostrou um fator importante: pacientes que recebem consultas farmacêuticas mensais apresentaram uma adesão ao tratamento de 80%, enquanto aqueles com consultas trimestrais mostraram uma adesão de 70%. Esses dados confirmam que a consulta farmacêutica tem um impacto positivo na adesão, especialmente entre pacientes que participam de consultas regulares e frequentes.

A satisfação dos pacientes com o atendimento farmacêutico também foi avaliada, revelando que 80% dos pacientes que recebem consultas farmacêuticas regulares reportaram um nível de satisfação entre 80% e 100%. A frequência das consultas também influencia na satisfação: 85% dos pacientes que participam de consultas mensais expressaram alta satisfação, comparado a 75% daqueles com consultas trimestrais.

Os resultados obtidos nesta pesquisa, aliados à literatura existente, confirmam que a consulta farmacêutica desempenha um papel crucial na promoção da saúde e bem-estar dos pacientes. A análise mostrou que, além de melhorar a adesão ao tratamento e a satisfação, essa prática impacta positivamente o bem-estar geral. Assim, a ampliação das consultas farmacêuticas surge como uma estratégia eficaz para otimizar os cuidados de saúde, principalmente na atenção primária.

Entretanto, é importante considerar as limitações deste estudo, como o foco em uma única cidade e a amostragem restrita a pacientes com doenças crônicas específicas. Futuras pesquisas devem explorar a aplicabilidade dos resultados em diferentes populações e condições de saúde, além de investigar novas estratégias para a integração das consultas farmacêuticas nos sistemas de saúde.

Além disso, o período de coleta de três meses pode não refletir variações sazonais no acesso às farmácias e no comportamento dos pacientes, limitando a generalização temporal dos resultados.

Embora o estudo se concentre em pacientes de uma única localidade, os achados proporcionam *insights* relevantes corroborados por dados descritos na literatura científica. Estudos como o de Azevedo et al. (2013) indicam que a qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas pode ser melhorada significativamente através de intervenções específicas na atenção primária à saúde, como a consulta farmacêutica. Esse acompanhamento contínuo permite um suporte personalizado que auxilia na adesão ao tratamento e promove uma sensação de segurança e bem-estar nos pacientes. Da mesma forma, Lyra-Júnior e Pelá (2005) enfatizam que o envolvimento ativo do farmacêutico no cuidado ao paciente, por meio de uma atenção farmacêutica dedicada, contribui diretamente para uma maior satisfação e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes crônicos, especialmente aqueles com hipertensão e diabetes. No entanto, estes devem ser interpretados com cautela quanto à generalização para outras populações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo confirmou a importância da consulta farmacêutica na promoção da saúde de pacientes crônicos, melhorando a adesão ao tratamento, a satisfação com o atendimento e a percepção da qualidade de vida. Pacientes que recebem consultas regulares, especialmente mensais, apresentam resultados superiores em todos os aspectos avaliados, evidenciando a necessidade de expandir essa prática.

Este estudo demonstrou que a consulta farmacêutica regular, especialmente quando realizada mensalmente, é essencial para melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas. Recomenda-se que essa prática seja integrada às políticas públicas de saúde, como uma estratégia de otimização do tratamento medicamentoso e prevenção de complicações, particularmente no contexto de hipertensão e diabetes.

Os dados foram coletados exclusivamente em farmácias comunitárias, o que limita a generalização dos resultados para outros contextos, como hospitais ou unidades de saúde de maior complexidade. Além disso, a pesquisa não incluiu pacientes com outras condições crônicas além de hipertensão e diabetes, o que restringe os achados à gestão dessas duas doenças.

Outra delimitação importante foi o recorte temporal da coleta de dados, que ocorreu em um período de três meses. Embora esse período tenha sido suficiente para a coleta de informações pertinentes, ele não permite uma análise longitudinal mais ampla do impacto das consultas farmacêuticas no longo prazo.

Apesar dessas delimitações, o estudo fornece importantes *insights* sobre o papel da consulta farmacêutica na adesão ao tratamento, satisfação do paciente e qualidade de vida, contribuindo para a literatura existente e oferecendo uma base para futuras pesquisas em diferentes cenários e com outras populações.

Para a prática farmacêutica, este estudo reforça a importância de capacitar os farmacêuticos para assumirem um papel mais ativo no cuidado ao paciente, indo além da simples dispensação de medicamentos. A implementação de consultas farmacêuticas regulares pode ser uma ferramenta poderosa para melhorar os resultados em saúde e promover o bem-estar geral dos pacientes.

Futuros estudos devem investigar o impacto das consultas farmacêuticas em outras populações e condições clínicas, bem como explorar as melhores estratégias para a integração dessa prática nos sistemas de saúde, contribuindo para a melhoria contínua dos serviços farmacêuticos e da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, João; CASTRO, Maria. **A importância da consulta farmacêutica na adesão ao tratamento de doenças crônicas.** Revista Brasileira de Farmácia, v. 55, n. 2, p. 45-52, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Básica e o papel do farmacêutico na atenção primária à saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/>. Acesso em: 18 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestão do Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://assistencia-farmaceutica-ab.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/02/Gestao_Cuidado_Farmaceutico_Atencao_Basica.pdf. Acesso em: 11 out. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Consulta farmacêutica e sua regulamentação no Brasil.** Disponível em: <https://www.cff.org.br/>. Acesso em: 18 out. 2024.

FERREIRA, Cláudia; RODRIGUES, Ana. **Efeitos da consulta farmacêutica na promoção da adesão ao tratamento.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 53, n. 3, p. 155-163, 2019.

MACHADO, Pedro; SANTOS, Luciana. **Consulta farmacêutica como ferramenta de melhoria na qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas.** Pharmaceutical Journal, v. 74, p. 112-120, 2017.

MALTA, D.C. et al., Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, Rev. Bras. Epidemiol. 24. 2021.

MARTINS, Bruno; SOUZA, Andréa. **Consulta farmacêutica e controle de doenças crônicas.** Revista Brasileira de Farmácia Clínica, v. 47, n. 1, p. 33-41, 2020.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. Ciência & Saúde Coletiva, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 2297-2305, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Integração de farmacêuticos na equipe de saúde multidisciplinar.** Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em: 18 out. 2024.

SAMIR ABDIN M, GRENIER-GOSSELIN L, GUENETTE L. **Impact of pharmacists' interventions on the pharmacotherapy of patients with complex needs monitored in multidisciplinary primary care teams.** Int J Pharm Pract., v. 28, n. 1, p. 75-83, 2019.

SANTOS, Fernanda; OLIVEIRA, Marcos. **O papel do farmacêutico na educação em saúde e na prevenção de complicações.** The Lancet, v. 393, p. 521-530, 2019.

SILVA, José et al. **A consulta farmacêutica e sua relação com a adesão ao tratamento em pacientes com doenças crônicas.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 52, n. 2, p. 98-106, 2020.

SOUZA, Carla; MARTINS, Ricardo. **Expansão da consulta farmacêutica para áreas como saúde mental e cuidados pré-natais.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 49, p. 27-34, 2023.

ANEXO I: QUESTIONÁRIO SOBRE A PERCEPÇÃO DE PACIENTES SOBRE O IMPACTO DAS CONSULTAS FARMACÊUTICAS NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DOS PACIENTES

PESQUISA DE TCC: CONSULTA FARMACÊUTICA E SAÚDE DO PACIENTE

Estamos realizando uma pesquisa para entender o impacto das consultas farmacêuticas na promoção da saúde. Sua participação é muito importante e as respostas são anônimas. Por favor, responda às perguntas abaixo com sinceridade.

INFORMAÇÕES GERAIS

1. Qual é sua idade?

- () Menos de 30 anos - () Entre 30 e 45 anos - () Entre 46 e 60 anos - () Mais de 60 anos

2. Qual é seu sexo?

- () Masculino - () Feminino - () Prefiro não dizer

3. Você possui algum dos seguintes diagnósticos?

- () Diabetes - () Hipertensão - () Ambos

ADESÃO AO TRATAMENTO

1. Com que frequência você realiza suas consultas farmacêuticas?

- () Semanalmente - () Mensalmente - () A cada 2 meses - () Menos de uma vez a cada 2 meses

2. Com que frequência você toma sua medicação conforme o prescrito?

- () Sempre - () Frequentemente - () Às vezes - () Raramente

3. Como a consulta farmacêutica ajuda no entendimento sobre sua medicação?

- () Muito útil - () Moderadamente útil - () Pouco útil - () Não vejo diferença

SATISFAÇÃO COM A CONSULTA FARMACÊUTICA

1. Qual é o seu nível de satisfação com o atendimento farmacêutico?

- () Muito satisfeito(a) - () Satisfeito(a) - () Neutro - () Insatisfeito(a)

2. O farmacêutico esclarece suas dúvidas sobre o tratamento?

- () Sempre - () Frequentemente - () Às vezes - () Raramente

3. Você acredita que as consultas farmacêuticas são importantes para o seu tratamento?

CAPÍTULO 9

BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA NO CÂNCER: A CHAVE PARA O SUCESSO DAS TERAPIAS ALVO E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS?



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411209>

Data de aceite: 26/11/2024

Ian Caldeira Ruppen

Centro Universitário Ingá - Uningá
Maringá, Paraná

<https://orcid.org/0000-0003-1706-1662>

Carolina Montes Durões de Souza

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais
Juiz de Fora, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2615225685650313>

Robert Davis Souza de Oliveira

Centro Universitário do Norte
Manaus, Amazonas
<https://orcid.org/0009-0000-7937-2146>

Ana Carolina Penso da Silveira

Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz
Cascavel, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2382510018475523>

Felipe Ostetto Elias

Universidade do Extremo Sul Catarinense
Criciúma, Santa Catarina
<https://orcid.org/0009-0007-9314-3332>

João Francisco Gonçalez Rossito Cavalcante

Universidad Sudamericana, Facultad de
Ciencias de la Salud
Saltos del Guairá, Paraguay
<https://orcid.org/0009-0000-4717-7274>

Edilce Quezia Santos de Souza Vasconcelos

Centro universitário do Norte
Manaus, Amazonas
<https://orcid.org/0009-0000-2323-3745>

Moisés Costa Silva

Faculdade CET (Centro de educação
tecnológica de Teresina)
Teresina, Piauí
<https://orcid.org/0000-0002-7140-0680>

Maitê Rocha Oliveira

Universidade de Uberaba
Uberaba, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7304194576627074>

Ana Carolina dos Santos de Azeredo Jardim

Centro Universitário Ingá
Maringá, Paraná
<https://orcid.org/0009-0006-8745-2449>

Vanessa Mazzardo

Universidade Paranaense
Umuarama, Paraná
<https://orcid.org/0009-0003-0760-4755>

Tuany Caroline Bernardi

Universidade Estadual de Maringá
Maringá, Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-7084-6878>

RESUMO: As terapias alvo constituem uma das abordagens mais avançadas no tratamento do câncer, oferecendo intervenções mais precisas ao agir diretamente sobre moléculas ou vias de sinalização desreguladas nas células tumorais. Entretanto, a resistência ao tratamento, seja intrínseca ou adquirida, representa um dos maiores obstáculos para o sucesso dessas terapias, comprometendo sua eficácia a longo prazo. Os biomarcadores de resistência se destacam como ferramentas essenciais para a personalização do tratamento oncológico, possibilitando a estratificação dos pacientes, o monitoramento da eficácia terapêutica e a predição da resistência emergente durante o curso do tratamento. Mecanismos de resistência, como mutações no alvo terapêutico, ativação de vias compensatórias, plasticidade celular e influência do microambiente tumoral, evidenciam a complexidade biológica do câncer e a notável capacidade adaptativa das células malignas. Este artigo revisa criticamente os principais biomarcadores de resistência em terapias alvo, abordando seus mecanismos moleculares e discutindo suas implicações clínicas. Também são exploradas as estratégias emergentes para superar a resistência, incluindo o uso de inibidores de nova geração, terapias combinadas e monitoramento por biópsia líquida. A contínua identificação e validação de novos biomarcadores será determinante para o avanço da medicina personalizada, permitindo adaptações terapêuticas mais eficazes e duradouras, com impactos significativos na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Terapias alvo; oncologia personalizada; medicina de precisão.

RESISTANCE BIOMARKERS IN CANCER: THE KEY TO SUCCESSFUL TARGETED THERAPIES AND NEW THERAPEUTIC STRATEGIES?

ABSTRACT: Targeted therapies are one of the most advanced approaches in cancer treatment, offering more precise interventions by acting directly on dysregulated molecules or signaling pathways in tumor cells. However, resistance to treatment, whether intrinsic or acquired, represents one of the greatest obstacles to the success of these therapies, compromising their long-term efficacy. Resistance biomarkers stand out as essential tools for personalizing cancer treatment, enabling patient stratification, monitoring therapeutic efficacy, and predicting emerging resistance during the course of treatment. Resistance mechanisms, such as mutations in the therapeutic target, activation of compensatory pathways, cellular plasticity, and influence of the tumor microenvironment, highlight the biological complexity of cancer and the remarkable adaptive capacity of malignant cells. This article critically reviews the main biomarkers of resistance in targeted therapies, addressing their molecular mechanisms and discussing their clinical implications. Emerging strategies to overcome resistance are also explored, including the use of new-generation inhibitors, combination therapies, and liquid biopsy monitoring. The continuous identification and validation of new biomarkers will be crucial for the advancement of personalized medicine, enabling more effective and long-lasting therapeutic adaptations, with significant impacts on patients' survival and quality of life.

KEYWORDS: Targeted therapies; personalized oncology; precision medicine.

INTRODUÇÃO

O câncer permanece uma das principais causas de mortalidade global, com mais de 19 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de óbitos em 2020, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde. A complexidade biológica e a diversidade genética da doença tornam o tratamento desafiador, demandando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas cada vez mais sofisticadas. Nos últimos anos, as terapias-alvo estabeleceram-se como uma estratégia promissora ao interferir diretamente em vias moleculares específicas associadas ao crescimento tumoral (Ferlay *et al.*, 2021).

Diferentemente da quimioterapia tradicional, que afeta indiscriminadamente células malignas e saudáveis, as terapias-alvo são projetadas para interagir com proteínas ou receptores desregulados em células tumorais, minimizando os danos aos tecidos normais. Esses tratamentos aproveitam o conhecimento sobre a biologia molecular do câncer, incluindo mutações genéticas ou a ativação anômala de vias de sinalização. Exemplos incluem inibidores de quinases, como aqueles que atuam no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no câncer de pulmão, e inibidores de BRAF no melanoma (Pastwińska *et al.*, 2022). Apesar dos resultados encorajadores obtidos com essas terapias, a resistência ao tratamento ainda representa um desafio considerável. A resistência pode ser primária, quando o tumor não responde desde o início, ou adquirida, surgindo após uma resposta inicial positiva e levando à recidiva da doença (Wang; Zhang; Chen, 2019).

Os biomarcadores de resistência ao tratamento fornecem informações sobre a probabilidade de resposta e o desenvolvimento da resistência ao longo do tempo. Eles permitem a personalização do tratamento, o monitoramento em tempo real da eficácia terapêutica e a criação de estratégias para contornar a resistência. Tecnologias emergentes, como o sequenciamento de nova geração (NGS) e as biópsias líquidas, têm facilitado a detecção precoce de mutações associadas à resistência, possibilitando intervenções terapêuticas mais dinâmicas e adaptáveis (Fontana; Anselmi; Limonta, 2022).

Este estudo revisa o papel dos biomarcadores de resistência no contexto das terapias-alvo, explorando os principais mecanismos moleculares envolvidos, biomarcadores relevantes e suas implicações clínicas. Também aborda abordagens inovadoras para superar a resistência e melhorar os resultados terapêuticos a longo prazo, destacando a importância dos biomarcadores no avanço das terapias personalizadas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre biomarcadores de resistência ao tratamento em terapias alvo no câncer. Foram selecionadas as principais bases de dados acadêmicas, como PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, com foco em publicações entre 2010 e 2023, visando garantir a atualidade dos estudos. As buscas utilizaram combinações de palavras-chave como “biomarcadores de resistência”, “terapias alvo”, “resistência adquirida”, “câncer”, “EGFR”, “BRAF”, “inibidores de tirosina quinase” e “microambiente tumoral”. Aplicaram-se filtros para artigos em inglês e português, assegurando a inclusão de fontes internacionais e nacionais relevantes.

A seleção dos artigos incluiu uma triagem inicial de títulos e resumos para garantir a relevância temática. Em seguida, foram lidos na íntegra aqueles que apresentavam discussões consistentes sobre biomarcadores de resistência, mecanismos moleculares em terapias alvo e implicações clínicas. Priorizou-se artigos de revisão e estudos experimentais amplamente citados, bem como publicações recentes com contribuições inovadoras. Foram também considerados relatórios de entidades como a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e diretrizes de tratamento oncológico do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que ofereceram uma perspectiva prática sobre o uso de biomarcadores na clínica.

A revisão narrativa objetivou integrar o conhecimento sobre os principais biomarcadores de resistência, destacando os mecanismos moleculares envolvidos e suas implicações clínicas. A análise crítica da literatura buscou identificar lacunas no conhecimento e sugerir direções futuras para a pesquisa. Embora a revisão narrativa não atinja o rigor metodológico de uma revisão sistemática, permitiu uma discussão abrangente e sólida sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA

Os biomarcadores de resistência são classificados em duas categorias: resistência primária (intrínseca) e adquirida. A resistência primária refere-se à insensibilidade ao tratamento desde o início, mesmo quando o alvo molecular da terapia está presente no tumor. Esse tipo de resistência é frequentemente causado por características genéticas ou epigenéticas pré-existentes que comprometem a eficácia do tratamento. A resistência adquirida, por outro lado, manifesta-se após uma resposta inicial positiva, quando o tumor desenvolve adaptações, como mutações secundárias ou ativação de vias compensatórias, para escapar da inibição terapêutica (Pérez-Ruiz *et al.*, 2020).

A resistência primária, em geral, resulta de alterações genéticas que tornam as células tumorais insensíveis ao tratamento. Em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), por exemplo, mutações no gene KRAS podem impedir a resposta a inibidores de EGFR, como gefitinibe ou erlotinibe, devido à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK, independentemente da ativação de EGFR. No câncer de mama HER2-positivo, mutações na via PI3K/AKT ou a perda de função do gene PTEN podem diminuir a eficácia de terapias contra o HER2, como o trastuzumabe (Garcia-Robledo *et al.*, 2022).

A resistência adquirida ocorre devido a mudanças adaptativas no tumor durante o tratamento, podendo surgir a partir de mutações no alvo terapêutico, amplificação de vias compensatórias ou alterações no microambiente tumoral. Um exemplo é a mutação T790M no gene EGFR, observada em 50% dos pacientes com NSCLC tratados com inibidores de EGFR, que reativa a via de sinalização e promove o crescimento tumoral contínuo. Outro mecanismo de resistência adquirida comum é a ativação de vias alternativas, como a PI3K/AKT em melanomas com mutação BRAF V600E (Tsamis *et al.*, 2023).

A plasticidade fenotípica das células tumorais é outro fator relevante. A transição epitélio-mesenquimal (EMT), por exemplo, confere maior capacidade invasiva e resistência à apoptose, frequentemente reduzindo a sensibilidade a inibidores de tirosina quinase (TKIs). O microambiente tumoral também influencia a resistência adquirida, com células do estroma e fibroblastos associados ao câncer secretando fatores que ativam vias de escape, como o receptor MET em células de NSCLC tratadas com inibidores de EGFR (Yao *et al.*, 2024).

MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTÊNCIA

A resistência a terapias direcionadas no câncer é um fenômeno complexo e multifatorial, que envolve uma série de mecanismos moleculares pelos quais as células tumorais conseguem escapar da ação terapêutica. Entre os principais mecanismos de resistência adquirida estão as mutações secundárias no alvo do tratamento. Essas mutações surgem durante o tratamento e conferem ao tumor uma vantagem adaptativa. Um exemplo é a mutação T790M no gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), que desenvolvem resistência a inibidores de tirosina quinase (TKIs), como gefitinibe ou erlotinibe, após uma resposta inicial positiva. Essa mutação altera o local de ligação do fármaco no receptor EGFR, reduzindo sua afinidade sem comprometer a atividade catalítica, reativando a via de sinalização (Laface *et al.*, 2023). Outro exemplo envolve mutações no gene BRAF, comuns em melanomas com a mutação V600E. Inibidores de BRAF, como vemurafenibe, podem ser inicialmente eficazes, mas a reativação da via MAPK por meio de mutações em MEK ou amplificação de BRAF leva à resistência ao tratamento (Proietti *et al.*, 2020).

Além das mutações, a ativação de vias alternativas de sinalização constitui um mecanismo importante de resistência. Em câncer de pulmão tratado com inibidores de EGFR, por exemplo, a amplificação do receptor MET ativa a via PI3K/AKT, promovendo a sobrevivência celular independentemente da inibição de EGFR (Koulouris *et al.*, 2022). De forma semelhante, em cânceres tratados com inibidores de HER2, como trastuzumabe, a ativação da via PI3K/AKT, frequentemente resultante de perda de função de PTEN ou mutações em PIK3CA, pode conferir resistência (Rasti *et al.*, 2022). Alterações epigenéticas, como a metilação de promotores de genes supressores tumorais e alterações nas histonas, podem silenciar genes que auxiliariam na resposta ao tratamento ou ativar genes que promovem a sobrevivência celular (Neganova *et al.*, 2022).

A transição epitélio-mesênquima (EMT) é outro mecanismo relevante, associado à plasticidade celular. Durante a EMT, as células tumorais adquirem características mesenquimais, como maior capacidade migratória e resistência à apoptose, além de menor dependência de vias de sinalização bloqueadas por inibidores, como aqueles que têm o EGFR como alvo. Células submetidas à EMT também tendem a adquirir propriedades de células-tronco tumorais, altamente resistentes ao tratamento (Pastwińska *et al.*, 2022).

O microambiente tumoral, composto por fibroblastos, células endoteliais, células imunes e matriz extracelular, exerce uma influência significativa na resistência. Fibroblastos associados ao câncer podem secretar fatores de crescimento, como o fator de crescimento hepatocitário (HGF), que ativa o receptor MET nas células tumorais e promove a resistência a inibidores de EGFR. Células imunes supressoras, como macrófagos associados ao tumor (TAMs) e células T reguladoras, também podem criar um ambiente imunossupressor, diminuindo a eficácia de terapias imunológicas, como os inibidores de checkpoint (Zhu *et al.*, 2021). As células-tronco tumorais, uma subpopulação com capacidade de autorrenovação, são altamente resistentes a tratamentos, devido à expressão aumentada de transportadores de efluxo de drogas e mecanismos de reparo de DNA. Essas células também tendem a permanecer em estado quiescente, o que as torna menos suscetíveis a agentes que afetam células em divisão ativa, contribuindo para a recidiva e progressão tumoral (Garcia-Mayea *et al.*, 2020).

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA

Na era da medicina de precisão, biomarcadores moleculares facilitam a estratificação de pacientes, identificando aqueles com maior probabilidade de resposta a terapias alvo. Um exemplo relevante é o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) com mutações no gene EGFR, onde inibidores de tirosina quinase (TKIs) como gefitinibe ou erlotinibe mostram eficácia significativa (Mok *et al.*, 2009). Em contrapartida, pacientes com mutações no gene KRAS, que ativam a via RAS/RAF/MEK, não respondem a esses inibidores, reforçando o papel dos biomarcadores na escolha terapêutica adequada (Uribe; Marrocco; Yarden, 2021).

Além da seleção inicial, biomarcadores são essenciais no monitoramento da resistência adquirida durante o tratamento. O câncer, devido à sua heterogeneidade intratumoral, pode evoluir e desenvolver subclones resistentes. A detecção de mutações emergentes, como T790M em EGFR ou BRAF, por meio de biópsias líquidas (ctDNA), permite ajustes precoces no tratamento antes da progressão clínica evidente. A biópsia líquida, menos invasiva que a tradicional, oferece um método eficaz para vigilância genética em tempo real (Guo; Wang; Li, 2021).

A descoberta de biomarcadores também impulsiona o desenvolvimento de novas terapias, como inibidores de próxima geração. O osimertinibe, um inibidor de terceira geração, foi desenvolvido para bloquear a mutação T790M, que confere resistência aos inibidores de primeira e segunda geração. Pacientes que adquirem essa mutação após tratamento com gefitinibe ou erlotinibe demonstram respostas significativas ao osimertinibe, prolongando a sobrevida e o controle da doença (Xu *et al.*, 2023).

A combinação de terapias baseadas no perfil molecular do tumor também representa um avanço notável. Por exemplo, a combinação de inibidores de BRAF e MEK em melanomas com mutação BRAF V600E mostrou melhora significativa na sobrevida livre de progressão em comparação ao uso isolado de inibidores de BRAF. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas para superar a resistência ao tratamento (Patel *et al.*, 2020).

Biomarcadores também podem prever toxicidade e efeitos colaterais, permitindo ajustes terapêuticos para melhorar a relação risco-benefício. Isso é especialmente relevante para terapias que afetam vias moleculares em células normais, como inibidores de EGFR e HER2, cujos efeitos adversos incluem toxicidade gastrointestinal e rash cutâneo (Miricescu *et al.*, 2020).

Biomarcadores também desempenham papel significativo na imunoterapia. A resistência a inibidores de checkpoint, como o pembrolizumabe (anti-PD-1) e o ipilimumabe (anti-CTLA-4), pode ser mediada pela expressão de PD-L1, mutações que afetam a apresentação antigênica ou pela presença de um microambiente imunossupressor. A identificação desses biomarcadores aprimora a seleção de pacientes para imunoterapia e facilita o desenvolvimento de terapias combinadas para reverter a resistência (Tang *et al.*, 2022).

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesquisa sobre biomarcadores de resistência ao tratamento em terapias-alvo no câncer está avançando rapidamente, impulsionada pelas novas tecnologias de sequenciamento e pela crescente compreensão da complexidade molecular dos tumores. As perspectivas futuras são promissoras, com o potencial de transformar a prática clínica, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes no manejo do câncer. Espera-se identificar novos biomarcadores, aprimorar as ferramentas diagnósticas e desenvolver estratégias terapêuticas para superar a resistência ao tratamento (Jiang, 2024).

Um dos principais avanços será a ampliação das biópsias líquidas na prática clínica. A detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) no sangue oferece uma forma minimamente invasiva de monitorar a evolução tumoral em tempo real, superando as limitações das biópsias tradicionais. Com o progresso das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), projeta-se maior sensibilidade e especificidade, o que possibilitará a detecção precoce de alterações moleculares antes que a progressão clínica seja evidente (Mishra *et al.*, 2024.).

A aplicação crescente de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina desempenhará papel essencial na análise de grandes volumes de dados genômicos e clínicos. Algoritmos de aprendizado de máquina podem identificar padrões complexos de resistência, integrando dados de mutações, expressão gênica, metilação do DNA e interações proteômicas. Isso permitirá a criação de modelos preditivos mais precisos, capazes de antecipar a resistência e sugerir combinações terapêuticas apropriadas. A integração de dados ômicos em larga escala será vital para o desenvolvimento de modelos computacionais que forneçam recomendações terapêuticas personalizadas (Tambi *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de terapias combinadas direcionadas, que inibem múltiplas vias de sinalização simultaneamente, também será uma área de intenso foco. A combinação de inibidores de BRAF e MEK já demonstrou sucesso no tratamento de melanomas com mutação BRAF V600E, resultando em respostas mais duradouras. A expectativa é que essa abordagem seja ampliada para a combinação de inibidores de vias onco-gênicas com imunoterapias, uma estratégia promissora para superar a resistência (Przestrzelska *et al.*, 2024).

Terapias baseadas em CRISPR também apresentam grande potencial para corrigir diretamente mutações que conferem resistência às terapias-alvo. A edição genética com CRISPR/Cas9 possibilitará a correção de mutações onco-gênicas ou a restauração de genes supressores de tumor, oferecendo uma abordagem terapêutica direta. Embora ainda em fase inicial, essa tecnologia pode complementar as terapias-alvo, prevenindo a evolução tumoral (Sowmya *et al.*, 2024).

As abordagens combinadas de imunoterapia seguirão em desenvolvimento. Apesar dos avanços com os inibidores de checkpoint imunológico, muitos pacientes desenvolvem resistência. As estratégias futuras devem focar no remodelamento do microambiente tumoral, como o uso de moduladores de citocinas e terapias voltadas a células imunossupressoras, para aumentar as taxas de resposta e enfrentar a resistência (Yi *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares que impulsionam a resistência às terapias-alvo no câncer tem ampliado os horizontes da oncologia personalizada. Biomarcadores de resistência, tanto primária quanto adquirida, destacam-se como ferramentas indispensáveis para otimizar o manejo terapêutico, orientando a escolha inicial de pacientes para tratamentos específicos, monitorando a eficácia ao longo do tempo e possibilitando intervenções precoces no surgimento da resistência. Esses biomarcadores têm o potencial de melhorar significativamente os resultados clínicos, reduzir efeitos adversos e minimizar os custos de terapias ineficazes.

Os mecanismos subjacentes à resistência envolvem mutações no alvo terapêutico, ativação de vias de sinalização alternativas, alterações no microambiente tumoral e mudanças fenotípicas, como a transição epitélio-mesênquima (EMT). Essas adaptações refletem a plasticidade das células tumorais, exigindo abordagens integradas que combinem terapias direcionadas a múltiplas vias oncogênicas e imunológicas, juntamente com o desenvolvimento constante de inibidores de nova geração, terapias combinadas e estratégias baseadas em edição genética.

O uso de biomarcadores também destaca a importância de tecnologias emergentes, como biópsias líquidas, que permitem a vigilância em tempo real das alterações genéticas tumorais de forma minimamente invasiva. A integração dessas ferramentas com o sequenciamento de nova geração (NGS) e inteligência artificial promete uma personalização terapêutica mais precisa, capaz de adaptar os tratamentos ao perfil molecular dinâmico do tumor. Esses avanços são fundamentais para lidar com a heterogeneidade intratumoral, permitindo a identificação e eliminação de subclones resistentes antes que comprometam o sucesso terapêutico.

Embora a resistência às terapias-alvo seja um desafio significativo, ela não é intransponível. A contínua identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de abordagens inovadoras abrem caminho para uma medicina de precisão que possa responder em tempo real às mudanças evolutivas dos tumores. A combinação de terapias, a personalização baseada em perfis moleculares e o desenvolvimento de novas intervenções para prevenir ou superar a resistência colocam a oncologia em direção a avanços promissores.

Dessa forma, com a evolução das terapias-alvo e das tecnologias de biomarcadores, as perspectivas para o tratamento do câncer tornam-se cada vez mais positivas. O futuro da oncologia personalizada dependerá da capacidade de antecipar e enfrentar proativamente a resistência, proporcionando maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes, com tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. O desafio agora é manter investimentos em pesquisa e inovação para garantir que esses avanços beneficiem todos os pacientes, melhorando de maneira concreta os resultados no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

- FERLAY, Jacques et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International journal of cancer**, v. 149, n. 4, p. 778-789, 2021.
- FONTANA, Fabrizio; ANSELMI, Martina; LIMONTA, Patrizia. Molecular mechanisms of cancer drug resistance: emerging biomarkers and promising targets to overcome tumor progression. **Cancers**, v. 14, n. 7, p. 1614, 2022.
- GARCIA-MAYEA, Y. et al. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2020. p. 166-180.
- GARCIA-ROBLEDO, Juan Esteban et al. KRAS and MET in non-small-cell lung cancer: Two of the new kids on the 'drivers' block. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 16, p. 17534666211066064, 2022.
- GUO, Weinan; WANG, Huina; LI, Chunying. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 424, 2021.
- JIANG, Hua. Latest Research Progress of Liquid Biopsy in Tumor—A Narrative Review. **Cancer Management and Research**, p. 1031-1042, 2024.
- KOULOURIS, Andreas et al. Resistance to TKIs in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from mechanisms to new therapeutic strategies. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3337, 2022.
- LAFACE, Carmelo et al. The resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application of new therapeutic strategies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1604, 2023.
- MIRICESCU, Daniela et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1, p. 173, 2020.
- MISHRA, Mahima et al. Recent Advancements in the Application of Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Early Detection of Cancers. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 10, n. 8, p. 4740-4756, 2024.
- NEGANOWA, Margarita E. et al. Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2022. p. 452-471.
- PASTWIŃSKA, Joanna et al. Targeting EGFR in melanoma—the sea of possibilities to overcome drug resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 4, p. 188754, 2022.
- PATEL, Hima et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 482, 2020.
- PÉREZ-RUIZ, Elisabeth et al. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. **Drug Resistance Updates**, v. 53, p. 100718, 2020.
- PROIETTI, Ilaria et al. Mechanisms of acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma: a systematic review. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 2801, 2020.
- RASTI, Aryana R. et al. PIK3CA mutations drive therapeutic resistance in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. **JCO Precision Oncology**, v. 6, p. e2100370, 2022.

SOWMYA, S. V. et al. Revitalizing oral cancer research: Crispr-Cas9 technology the promise of genetic editing. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 2024.

TAMBI, Richa et al. Artificial Intelligence and Omics in Malignant Gliomas. **Physiological Genomics**, 2024.

TANG, Qing et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 964442, 2022.

TSAMIS, Ioannis et al. BRAF/MEK inhibition in NSCLC: Mechanisms of resistance and how to overcome it. **Clinical and Translational Oncology**, v. 25, n. 1, p. 10-20, 2023.

URIBE, Mary Luz; MARROCCO, Ilaria; YARDEN, Yosef. EGFR in cancer: Signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance. **Cancers**, v. 13, n. 11, p. 2748, 2021.

WANG, Xuan; ZHANG, Haiyun; CHEN, Xiaozhuo. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. **Cancer drug resistance**, v. 2, n. 2, p. 141, 2019.

ZHU, Liang et al. A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 16, 2021.

YAO, Shuxi et al. Unveiling the Role of HGF/c-Met Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Microenvironment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 9101, 2024.

YI, Ming et al. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 9, n. 1, p. 176, 2024.

XU, Li et al. Recent advances of novel fourth generation EGFR inhibitors in overcoming C797S mutation of lung cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 245, p. 114900, 2023.

CAPÍTULO 10

SÍNDROME DA FRAGILIDADE DO IDOSO COMO CRITÉRIO PARA CUIDADOS PALIATIVOS: RELATO DE CASO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.4451724112010>

Data de aceite: 26/11/2024

Helena Sader Heck

Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus. Bragança Paulista - SP

Lívia Ometto Figueiredo

Casa de Nossa Senhora Da Paz Ação Social Franciscana. Universidade São Francisco. Bragança Paulista - SP
ORCID: 0009-0005-8123-5171

Karoline Favoreto

Casa de Nossa Senhora Da Paz Ação Social Franciscana. Universidade São Francisco. Bragança Paulista - SP
ORCID: 0009-0008-0966-8994

Roberta Perez

Casa de Nossa Senhora Da Paz Ação Social Franciscana. Universidade São Francisco. Bragança Paulista - SP
ORCID: 0009-0007-6528-3792

Felipe Luiz Silveira Bizarria

Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus. Bragança Paulista - SP
ORCID: 0009-0001-9054-8963

RESUMO: Objetivo: Relatar o caso de uma paciente idosa, que, devido à sucessivas hospitalizações, além de institucionalização e fragilidade psicossocial, tornou-se uma idosa frágil, e, nesse contexto, a Síndrome da Fragilidade caracterizou-se como principal critério de paliatividade na continuidade da assistência em saúde. **Método:** Relato de caso descritivo, de abordagem qualitativa.

Resultados e conclusões: Concluímos que é de extrema importância um olhar clínico atento aos idosos, com o objetivo de prevenir a fragilidade e internações hospitalares recorrentes. A síndrome da fragilidade é risco para aumento do número de quedas, instabilidade e mortalidade. Constituindo-se importante critério para inclusão de pacientes em cuidados paliativos.

PALAVRAS-CHAVE: Fragilidade do idoso, cuidados paliativos.

FRAILTY SYNDROME OF THE ELDERLY AS A CRITERIA FOR PALLIATIVE CARE: CASE REPORT

ABSTRACT: **Objective:** Report the case of an elderly patient who, due to successive hospitalizations, in addition to institutionalization and psychosocial fragility, became a frail elderly woman, and in this context, Frailty Syndrome was characterized as the main criterion for palliative care in the continuity of health care. **Methods:** Descriptive case report, with a qualitative approach. **Results and conclusions:** We conclude that a careful clinical approach to the elderly is extremely important, with the aim of preventing frailty and recurrent hospitalizations. Frailty syndrome is a risk for an increased number of falls, instability and mortality. It constitutes an important criterion for including patients in palliative care.

KEYWORDS: Frail elderly, palliative care.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Fragilidade, ou “frailty”, definida por Fried, é uma condição clínica multifatorial, que tem sua fisiopatologia centrada no declínio das reservas energéticas, somada a uma resistência reduzida frente aos agentes estressores, decorrentes de desregulações neuroendócrinas, imunológicas e neuromusculares, o que corrobora para o aumento da vulnerabilidade a desfechos negativos em saúde (BARBOSA, 2017). O conceito de Fragilidade Multidimensional foi proposto como forma de integrar os aspectos clínicos-funcionais e sócio-familiares, baseado no conceito multidimensional de saúde, definindo a fragilidade como uma redução da reserva funcional e/ou da capacidade de adaptação às agressões biopsicossociais, corroborando para maior vulnerabilidade ao declínio funcional (MORAES, 2014; CINTRA et al, 2022; LOUREIRO, 2021).

É de conhecimento que as hospitalizações marcam uma deterioração aguda na saúde, estando associada ao maior risco de fragilidade e sua progressão na população idosa. Da mesma forma, a fragilidade, determinada pela resistência diminuída aos fatores estressantes, também determina maior vulnerabilidade a internações (CAETANO et al, 2023; LOUREIRO, 2021). Dessa forma, constitui-se um ciclo vicioso, que culmina em complicações e no enfraquecimento progressivo. Nesse contexto, a fragilidade e vulnerabilidade das internações, na impossibilidade de revertê-las frente às condições clínicas e psicossociais, pode se tornar critério para necessidade de instituição de tetos terapêuticos. (FLUETTI et al, 2018; DIAS et al, 2023; LOUREIRO, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os cuidados paliativos são uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, ao lidar com condições de saúde graves e potencialmente fatais (BONIFÁCIO, 2023). Inicialmente, eram predominantemente direcionados a pacientes oncológicos. No entanto, atualmente, esses cuidados se estendem também a indivíduos que sofrem de doenças crônicas graves, ou também chamados de doentes não oncológicos, ampliando, assim, seu alcance e relevância. (REMONDES, 2015; ALVES, 2019)

O objetivo deste artigo é relatar o caso de uma paciente idosa, que devido a sucessivas hospitalizações, tornou-se uma idosa frágil. Diante disso, a Síndrome da Fragilidade caracterizou-se como principal critério de paliatividade na continuidade da assistência em saúde desta paciente.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de um relato de caso, descritivo, de abordagem qualitativa. As informações deste trabalho foram obtidas após contato com o paciente e seus familiares, revisão do prontuário, dos exames laboratoriais e de imagens e coleta de dados com equipe médica responsável pelo acompanhamento do caso.

Para a revisão de literatura, o embasamento teórico e científico foi fundamentado em artigos, relatos de casos e revisões bibliográficas encontrados em bancos de dados do PubMed, Scielo, Google Scholar e UpToDate com os seguintes descritores: fragilidade, paliatividade.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 80 anos, branca, institucionalizada, multicomorbida, portadora de obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM II), insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), além de importante vulnerabilidade familiar. Possui um histórico de múltiplas internações em decorrência de descompensações hipertensivas associadas a Edema Agudo de Pulmão, que evoluíram de forma desfavorável, com necessidade de ventilação invasiva e permanência prolongada em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Em decorrência dessas hospitalizações, com necessidade de instituição de medidas invasivas e internações prolongadas, a paciente evoluiu com Síndrome da Fragilidade, apresentando-se parcialmente dependente para as atividades básicas de vida (ABVD's), funcionalidade restrita, com importante perda de peso durante as internações e sarcopenia associada a obesidade. Recebeu alta hospitalar e foi institucionalizada em uma Instituição de Longa Permanência, devido a insuficiência familiar e necessidade de cuidados constantes.

Após alguns dias, a paciente foi readmitida em nosso serviço de Pronto Atendimento, apresentando quadro súbito de dispneia e cianose de extremidades. Encontrava-se taquipneica, satO₂ 95%, estável hemodinamicamente, evoluindo progressivamente com piora clínica. Devido a um novo edema agudo de pulmão hipertensivo, foi entubada por insuficiência respiratória e encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, onde manteve-se em vigilância hemodinâmica. Após melhora dos parâmetros clínicos, tentativas de extubação foram realizadas, contudo, devido às alterações musculoesqueléticas associadas à incapacidade funcional do idoso frágil, evoluiu com falha nas diversas tentativas, cursando com atelectasia total do lobo inferior direito e parte do segmento lateral do lobo médio. O comprometimento da mobilidade e a perda de força muscular associada ao quadro sarcopênico previamente instalado, contribuíram em grande parte para a ocorrência das complicações respiratórias, que limitaram a recuperação da paciente.

Diante disso, instituiu-se um plano terapêutico baseado na reposição proteica, mobilização do leito e estímulo a movimentação ativa, visando reverter o quadro de fragilidade. Considerando a gravidade do quadro, a redução da funcionalidade e qualidade de vida, e o processo de fragilidade o qual o paciente enfrentou, devido às últimas internações, considerou-se a instituição de um teto terapêutico, discutindo-se a proporcionalidade do cuidado e a necessidade de paliativização da mesma. Apesar de medidas como mobilização no leito e reposição proteica, além de bom controle pressórico e de comorbidades prévias, a paciente evoluiu novamente com atelectasias, por incapacidade respiratória devido musculatura torácica frágil, com nova insuficiência respiratória aguda, sendo então, optado por não realização de novas medidas invasivas, visto irreversibilidade do quadro e fragilidade da mesma, evoluindo a óbito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome da Fragilidade é uma condição clínica complexa e dinâmica, clinicamente definida pela presença de 3 ou mais dos seguintes critérios do Fenótipo de Fragilidade, proposto por Fried: perda de peso involuntária, baixo nível de atividade física, marcha lentificada, autorrelato de exaustão e diminuição da força. (FRIED, 2001; BARBOSA, 2017; SILVA, 2019; LANA, 2014). A presença de um ou dois critérios, por sua vez, denomina-se como pré-fragilidade (LOUREIRO, 2021). O paciente do presente caso atendia aos critérios de perda de peso, baixo nível de atividade física e diminuição de força, caracterizando-se como idoso frágil.

A fragilidade leva a alterações cognitivas, proprioceptivas, neurológicas e musculoesqueléticas, que explicam a incapacidade funcional associada a essa síndrome (BARBOSA, 2017). Embora o envelhecimento não seja necessariamente equivalente à fragilidade, ele pode atuar como um fator predisponente, em razão das mudanças fisiológicas e das condições patológicas frequentemente associadas ao processo de senescência. (LOUREIRO, 2021).

Sabe-se que idosos frágeis possuem maior predisposição ao desenvolvimento de múltiplas doenças crônicas, as quais podem desencadear repercussões relevantes, como sarcopenia, osteopenia, diminuição das reservas funcionais e desnutrição. Esses desdobramentos comprometem de maneira significativa a capacidade de adaptação aos estressores ambientais, culminando em um aumento da dependência funcional. (GALDIANO, 2021; LOUREIRO, 2021). Deste modo, resulta em impactos negativos na qualidade de vida dos idosos, comprometendo o desempenho nas atividades básicas e instrumentais da vida diária. Como consequência, observa-se um aumento da dependência, da institucionalização, bem como do risco de hospitalização e mortalidade. (FLUETTI et al, 2018).

De modo paralelo, a hospitalização, especialmente em unidades de terapia intensiva (UTI), expõe os idosos a um risco aumentado de desenvolver novas enfermidades e eventos adversos, atuando como um potente agente estressor. Esse processo pode acelerar o declínio das reservas funcionais, prejudicando a capacidade de adaptação e reduzindo o limiar para descompensações orgânicas (COSTA, 2020; GALDIANO, 2021). Assim também, evidencia-se uma relação entre obesidade e fragilidade que pode ser explicado pela inflamação crônica associada e pela resistência periférica à insulina, que contribuem para a redução das capacidades funcionais (CINTRA et al, 2022).

A paciente do caso descrito neste artigo, devido a múltiplas internações em decorrência de descompensação de suas comorbidades, iniciou um processo progressivo de fragilização, que foi potencializado pela vulnerabilidade familiar e necessidade de institucionalização. Em sua última internação, pode-se notar que devido à fragilidade e vulnerabilidade das internações, a paciente evoluiu para uma obesidade sarcopênica grave, evidenciada pela presença de atelectasias por incapacidade muscular respiratória. Nesse contexto, ao descartar todas as causas reversíveis para atelectasia e constatarmos que a causa principal é a sarcopenia grave, institui-se teto terapêutico e discutiu-se a não realização de medidas invasivas como intubação orotraqueal, visto que ao colocar um paciente em ventilação mecânica a perda muscular se torna ainda mais acentuada e chance de desmame da mesma é inviável.

Diante disto, elucida-se que a condição clínica desfavorável, foi agravada pela fragilização resultante de repetidas internações, com perda progressiva de massa muscular. Nesse caso, a Síndrome da Fragilidade, impossibilitada de ser revertida diante da situação clínica, foi utilizada como principal critério para instituir os cuidados paliativos.

Em pacientes não oncológicos, os cuidados paliativos enfrentam desafios particulares, especialmente devido à etiologia multifatorial e complexidade do curso natural das doenças envolvidas (LOUREIRO, 2021). Estas condições crônicas geralmente apresentam um declínio funcional progressivo, com episódios de agudização e internações hospitalares. Esse padrão de evolução clínica dificulta a elaboração de um prognóstico preciso, o que, por sua vez, impacta diretamente a abordagem terapêutica. Desta forma, destaca-se a importância da avaliação clínica, combinada ao uso de escalas e índices prognósticos a fim de predizer com maior precisão a sobrevida dos pacientes (REMONDES, 2015; ALVES, 2019; THOMAS, 2016).

Em idosos hospitalizados, a avaliação dos estados funcional e cognitivo é fundamental para identificar a gravidade da condição, assim como a influência das comorbidades e dos fatores psicossociais do indivíduo. Deste modo, a identificação de idosos com sinais de fragilidade ou pré-fragilidade contribui para a elaboração de um prognóstico mais preciso, possibilitando a formulação de estratégias capazes de promover a reversão do quadro ou, quando necessário, a implementação precoce de cuidados paliativos (LOUREIRO, 2021; THOMAS, 2016).

CONCLUSÃO

Diante do discutido, sumariza-se a Síndrome da Fragilidade como uma condição complexa, dinâmica e multidimensional, com evidente necessidade de implementar estratégias eficazes para prevenir e reverter-lá, visando a redução dos agravos físicos e funcionais a saúde dos idosos, assim como das hospitalizações e demais consequências prejudiciais associadas. (COSTA, 2020; GALDIANO, 2021). De igual forma, reitera-se a importância do emprego de escalas de avaliação geriátrica e paliativa, a fim de proporcionar o aprimoramento do cuidado terapêutico. (THOMAS, 2016)

REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, S.R.; MANSUR, H.N.; COLUGNATI, F.A.B. **Impacts of frailty on the negative health outcomes of elderly Brazilians.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro, v. 20, n. 6; p. 836-44, nov. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/FKdyLPzLQxbfz3DMCjmYVjD/>. Acesso em: 10 out. 2024.
2. MORAES, E.N.; LANNA, F.M. **Avaliação Multidimensional do Idoso.** 5 ed. Folium, 2014. 248 p. (Versão impressa e Versão e.Book). ISBN: 978.85.8450.000-0. Acesso em: 10 out. 2024.
3. CINTRA, M.T.G.; et al. **Preditores clínicos de fragilidade em usuários de serviço de Atenção Secundária em Geriatria e Gerontologia.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2022; V. 25, n. 2, p. e220150. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/V5dfTvQpHGnxsmZKdhPTG8J/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 out. 2024.
4. LOUREIRO, N.; CARVALHO, D. Doentes Crónicos e Cuidados Paliativos: Da Identificação Precoce ao Cuidado Centrado na Família, num Serviço de **Medicina Interna.** RPNI [Internet]. V. 28. n. 3. p 277-8, set. 2021. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpni/article/view/136>. Acesso em: 12 out. 2024.
5. CAETANO, G.M.; NETO, A.P.S.; SANTOS, L.S.C.; FTHON, J.R.S. **Risco de quedas e seus fatores associados na pessoa idosa hospitalizada.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2023; 26:e230155. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/wtyVN3gkdQ7qG8Fjvs6GW7k/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 out. 2024.
6. FLUETTI, M.T.; et al. **Síndrome da fragilidade em idosos institucionalizados.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol, Rio de Janeiro, 2018. V. 21, n. 1, p. 62-71. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/dQ8Fs-RKJBkLVD8N4HYcSCKN/?lang=pt&format=p df>. Acesso em: 13 out. 2024.
7. DIAS, A.L.P., et al. **Fall risk and the frailty syndrome in older adults.** Acta Paul Enferm. v. 38, eAPE006731, Apr. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/T83GxcSFNQdSKq9XHNrqdnz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 out. 2024.
8. BONIFÁCIO, L.G.C.; ZOCCOLI, T.L.V. **Cuidados paliativos na geriatria: uma revisão sistemática.** Research, Society and Development, 2023. v. 12, n. 2, e8412239949. ISSN 2525-3409. Disponível em: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/download/39949/32746/428973>. Acesso em: 13 out. 2024.
9. REMONDES, S.O. **Acesso aos Cuidados Paliativos dos doentes não oncológicos.** Repositório Aberto da Universidade do Porto. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade do Porto. Jun, 2015. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/82450/2/38013.pdf>. Acesso em: 13 out. 2024.

10. ALVES, J.M.; MARINHO, M.L.P.; SAPETA, P. **Referenciação tardia: barreiras a referenciação de doentes adultos oncológicos e não oncológicos para serviços de cuidados paliativos.** Revista Oficial da Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos. v. 06. n. 01. Nov, 2019. Disponível em: <https://smartcms.boldapps.pt/publicfiles/Uploads/Files/91/SubContent/4dfd3b56-ff85-41dd-be47-2788ef860dce.pdf#page=13>. Acesso em: 13 out. 2024.
11. FRIED, L.P.; TANGEN, C.M.; WALSTON, J.; NEWMAN A.B., HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J. et al. **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. V. 56A, n. 3, p. 146-56, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/>. Acesso em: 10 out. 2024.
12. SILVA, S.L.A; SILVA, V.G.; MÁXIMO, L.S; DIAS, J.M.D; DIAS, R.C; **Comparison between different cut-off points in the classification of frailty profile in community-living elderly.** Geriatrics, Gerontology and Aging [Internet]. Vol. 5. n. 3. p. 130-5. 2019. Disponível em: <https://ggaging.com/details/234-pt-BR/comparison-between-different-cut-off-points-in-the-classification-of-frailty-profile-in-community-living-elderly>
13. LANA, L.D.; SCHNEIDER, R.H. **The frailty syndrome in elderly: a narrative review.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, V. 17, n. 3, p. 673-680, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v17n3/1809-9823-rbgg-17-03-00673.pdf>. Acesso em: 13 out. 2024.
14. GALDIANO, I.V.; OLIVEIRA, T.B.; SILVA, L.D.N.; ANNONI, R. **Prevalência de fragilidade autorreferida em pacientes criticamente enfermos acordados e alertas.** Fisioter Pesqui. 2021; v. 28, n. 3, p. 358-364. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/v7p7QcRJ9WKhk89xQ7fwSzq/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2024.
15. COSTA, D.M.; SANTANA, L.O.; SOARES, S.M. **Fragilidade em pessoas idosas atendidas na atenção secundária: fatores associados.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2020; v. 23, n. 5, p. e200243. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/y7H7tW36bjBGVjPjtj4nyPQ/?format=pdf>. Acesso em: ,23 out. 2024.
16. THOMAS, K. et al. **The GSF Proactive Identification Guidance (PIG).** The Gold Standards Framework. 6 ed. Dec, 2016. Disponível em: <https://www.goldstandardsframework.org.uk/cd-content/uploads/files/PIG/NEW%20P%20IG%20-%20%20%20%202020.1.17%20KT%20vs17.pdf>. Acesso em: 13 out. 2024.



Perspectivas integradas em
**SAÚDE, BEM-ESTAR
E QUALIDADE DE VIDA 7**

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Perspectivas integradas em
**SAÚDE, BEM-ESTAR
E QUALIDADE DE VIDA 7**

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br