

José Weverton Almeida-Bezerra
Lucas Yure Santos da Silva
Severino Denicio Gonçalves de Sousa
Organizadores



Abordagens e estratégias para a
**Saúde Pública e
Saúde Coletiva**

José Weverton Almeida-Bezerra
Lucas Yure Santos da Silva
Severino Denicio Gonçalves de Sousa
Organizadores



Abordagens e estratégias para a
**Saúde Pública e
Saúde Coletiva**

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

2025 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2025 O autor

Copyright da edição © 2025 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.

Os manuscritos nacionais foram previamente submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial desta editora, enquanto os manuscritos internacionais foram avaliados por pares externos. Ambos foram aprovados para 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

Abordagens e estratégias para a saúde pública e saúde coletiva 4

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: José Weverton Almeida-Bezerra
Lucas Yure Santos da Silva
Severino Denicio Gonçalves de Sousa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
A154	Abordagens e estratégias para a saúde pública e saúde coletiva 4 / Organizadores José Weverton Almeida-Bezerra, Lucas Yure Santos da Silva, Severino Denicio Gonçalves de Sousa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.
<p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-3138-1 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.381251601</p>	
<p>1. Saúde pública. I. Almeida-Bezerra, José Weverton (Organizador). II. Silva, Lucas Yure Santos da (Organizador). III. Sousa, Severino Denicio Gonçalves de (Organizador). IV. Título. CDD 362.1</p>	
<p>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</p>	

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. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação da obra publicada, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. A editora pode disponibilizar a obra em seu site ou aplicativo, e o autor também pode fazê-lo por seus próprios meios. Este direito se aplica apenas nos casos em que a obra não estiver sendo comercializada por meio de livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras. Quando a obra for comercializada, o repasse dos direitos autorais ao autor será de 30% do valor da capa de cada exemplar vendido; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), a editora não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como quaisquer outros dados dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Este livro reúne uma série de estudos e análises aprofundadas sobre temas relevantes nos campos da saúde e das ciências naturais. Por meio de investigações rigorosas e abordagens metodológicas inovadoras, os autores fornecem contribuições significativas para o avanço do conhecimento em áreas de grande impacto social e científico. Abaixo está um resumo dos capítulos que compõem este trabalho:

Os estudos apresentados nos resumos abrangem uma ampla variedade de temas relevantes para a saúde, ciência e sociedade. Eles destacam avanços tecnológicos, investigações clínicas e sociais, bem como propostas inovadoras para problemas contemporâneos. A relação entre hospitais filantrópicos e a gestão pública de saúde foi investigada com foco na história de um hospital do Espírito Santo. A pesquisa revelou que a parceria contratual é fundamental para o funcionamento dessas instituições, mas também é marcada por conflitos, devido às limitações percebidas na capacidade de resposta do hospital aos agentes financiadores. Apesar disso, a colaboração melhora o acesso e a inclusão social na saúde.

No campo da saúde da mulher, foi analisada a ocorrência de óbito fetal, identificando fatores de risco socioeconômicos, pré-existentes, gestacionais e relacionados ao feto. Outro estudo examinou a relação entre insatisfação corporal e insatisfação sexual em mulheres atendidas no SUS, demonstrando que fatores como menopausa, presença de filhos e idade influenciam a satisfação sexual. Esses resultados são fundamentais para direcionar políticas públicas voltadas à saúde feminina.

A segurança do paciente foi abordada em uma revisão sobre a opinião de enfermeiros nos serviços de urgência. Fatores como sobrecarga de trabalho, falta de cultura de segurança e liderança inadequada foram apontados como contribuintes para eventos adversos. Sugere-se que o trabalho em equipe e uma cultura organizacional positiva podem melhorar a qualidade do cuidado.

Avanços tecnológicos também foram amplamente discutidos. A cirurgia robótica, que oferece maior precisão e segurança, enfrenta desafios como altos custos e necessidade de treinamento especializado. A terapia gênica desponta como uma abordagem inovadora para doenças genéticas, enquanto a inteligência artificial tem transformado o diagnóstico de arritmias com modelos de aprendizado profundo. Estudos sobre tratamentos oncológicos, especialmente para melanoma e colangiocarcinoma, destacam avanços em imunoterapia e terapias-alvo.

No âmbito da saúde ambiental e ocupacional, foi investigada a qualidade do ar em canteiros de obra, identificando teores elevados de CO₂ e particulados, que afetam a saúde dos trabalhadores. Medidas preventivas, como melhorias

no ambiente de trabalho, são recomendadas para mitigar esses impactos. No campo da dermatologia, estudos sobre xampus de cetoconazol destacaram inconformidades em relação ao pH ideal e potenciais efeitos irritativos. Já pesquisas sobre câncer de pele abordaram fatores de risco e avanços biotecnológicos, como fotoprotetores e terapias inovadoras, reforçando a importância da prevenção e do diagnóstico precoce.

Outros temas abordados incluem a resistência microbiana em ambientes hospitalares, com destaque para novas cepas bacterianas, e o manejo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), que exige intervenções multidisciplinares e personalizadas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A etnobotânica também recebeu atenção em um estudo que levantou o uso de plantas medicinais em uma comunidade rural no Ceará, destacando a riqueza cultural e o potencial terapêutico dessas práticas. Esses resumos ressaltam a diversidade de abordagens e a importância de integração entre pesquisa, inovação tecnológica e práticas clínicas e sociais para o avanço da saúde e do bem-estar.

A diversidade de temas abordados neste trabalho reflete a complexidade e os desafios multifacetados enfrentados por diversas áreas do conhecimento. Ao integrar resultados de pesquisas detalhadas com soluções práticas e inovadoras, este livro convida os leitores a refletir sobre as oportunidades e desafios nas áreas de saúde, tecnologia e educação, promovendo avanços que podem resultar em benefícios para a sociedade como um todo.

José Weverton Almeida-Bezerra

Lucas Yure Santos da Silva

Severino Denicio Gonçalves de Sousa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A GESTÃO PÚBLICA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE E SUA RELAÇÃO COM UM HOSPITAL FILANTRÓPICO	
Fabiana Rosa Neves Smiderle	
Beatriz Pralon Nascimento Castheloge Coutinho	
Júlia Mayse Soares Gonçalves	
Cherlia Vieira Da Silva	
Larissa Letícia Andara Ramos	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516011	
CAPÍTULO 2	25
PANORAMA DOS FATORES RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DO ÓBITO FETAL: REVISÃO INTEGRATIVA	
Vanessa Aparecida Gasparin	
Valentina Duffeck	
Maria Lúcia Miranda	
Heloísa Carvalho	
Lucimare Ferraz	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516012	
CAPÍTULO 3	39
ENFERMAGEM E O ENFOQUE NA SEGURANÇA DO PACIENTE	
Ana Paula de Figueiredo	
Daniel Alves do Nascimento	
Paula Araújo	
Mariana Castro de Souza	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516013	
CAPÍTULO 4	46
AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E POTENCIAL DE IRRITAÇÃO PELO MÉTODO DO HET-CAM DE XAMPUS DE CETOCONAZOL EM UMA CAPITAL BRASILEIRA	
Daniel de Matos da Costa	
Ivana Pereira Santos Carvalho	
Rafael Pires Veloso	
André Luiz Pinheiro de Moura	
André Luís Menezes Carvalho	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516014	
CAPÍTULO 5	59
CIRURGIA ROBÓTICA: UMA PERSPECTIVA DE UM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO MAIS SEGURO E MENOS INVASIVO	
Iuri Duque De Souza Flor	
Jodson Fernandes Rêgo	
Matheus da Silva Alvarenga	
Gabrielly Blosson Silva Sepulvida Pereira	
Maria Eduarda de Miranda Oliveira Lima	
João Gabriel Costa Ferreira	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516015	

CAPÍTULO 6	70
ESTUDO DA QUALIDADE DO AR NA CONSTRUÇÃO CIVIL	
José Carlos Pereira Júnior	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516016	
CAPÍTULO 7	83
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PELE	
Debora da Silva Baldívia	
Paola dos Santos da Rocha	
Alércio da Silva Soutilha	
Natália Guedes Jorge	
Daniel Ferreira Leite	
Ígor Víctor da Silva	
Alex Santos Oliveira	
Helder Freitas dos Santos	
Jaqueline Ferreira Campos	
Edson Lucas dos Santos	
Kely de Picoli Souza	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516017	
CAPÍTULO 8	107
BIOTECNOLOGIA E BIOPROSPECÇÃO APLICADOS AO CÂNCER DE PELE:	
PREVENÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PRODUTOS	
Helder Freitas dos Santos	
Alércio da Silva Soutilha	
Natália Guedes Jorge	
Wellington Henrique Botelho	
Matheus Henrique Franco Alves	
Alex Santos Oliveira	
Débora da Silva Baldívia	
Daniel Ferreira Leite	
Paola dos Santos da Rocha	
Jaqueline Ferreira Campos	
Edson Lucas dos Santos	
Kely de Picoli Souza	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516018	
CAPÍTULO 9	136
FUNDAMENTOS DA TERAPIA GÊNICA: EXPLORANDO AS ESTRATÉGIAS	
TERAPÊUTICAS DA REVOLUÇÃO GENÉTICA	
Ana Clara Sales de Oliveira Otaviano	
Nathália da Silva Alves	
Yasmin Dos Santos Silva Rodrigues da Costa	
Tamara Silva	
Ana Carolina Proença da Fonseca	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3812516019	

CAPÍTULO 10.....147

IMAGEM CORPORAL E SATISFAÇÃO SEXUAL DE MULHERES USUÁRIAS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Bruna Eduarda Haçul

Giovana Frazon de Andrade

Dannyelle Cristina da Silva

Josiane Lopes

Pedro Augusto Clemente

Bruna Mayara Brandão

Maria Cristina Umpierrez Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160110>

CAPÍTULO 11158

INTEGRAÇÃO NO MANEJO DA RINITE E CONJUNTIVITE ALÉRGICAS - EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS E QUALIDADE DE VIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Marcelo Almeida Novaes

Natalia Barretos e Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160111>

CAPÍTULO 12.....167

PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA EM DIFERENTES REGIÕES DO MUNDO

Leonardo Paes Cinelli

Amanda Corrêa Almeida

Clara Azevedo Custodio Alves Moniz de Aragão

Eduarda Paz Carvalho

Gabriel Ferreira Coelho

Gabriela Barbosa Iat

Guilherme Viana do Nascimento Chaves

Maria Luiza Costa de Mattos

Clemilson Berto Junior

Edézio Ferreira da Cunha-Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160112>

CAPÍTULO 13.....181

ESTUDO DA LITÍASE URINÁRIA ALUZ DA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Felipe Moraes Alecrim

Cleide dos Santos Batista

Douglas Rodrigues da Silva

Ranielly Menezes Delgado Santos

Juliana Mendes Campos Siqueira

Jamilly Carlos Oliveira

George da Silva Ferreira

Beatriz Emanoela Das Neves Silva

Jefferson Nunes dos Santos

Janaína Mendes Lopes
Michelle da Luz Paschoal
Evelliny da Silva Metódio
Luciane Patriciana da Silva dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160113>

CAPÍTULO 14.....217

MANEJO ATUAL DO COLANGIOPAPILONAQUOMA: ESTADIAMENTO, MORTALIDADE E AVANÇOS TERAPÊUTICOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Yuri Curcio Chaves
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160114>

CAPÍTULO 15.....227

MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO MANEJO DAS EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Isadora Fagundes de Oliveira
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160115>

CAPÍTULO 16.....239

ASPECTOS CLÍNICOS DA TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO

Francisco Ednaldo Cardoso dos Santos
Aparecida Lívia Ribeiro Santos
Julia Oliveira do Nascimento
Wilkyanne Araújo Ribeiro
Elias dos Santos Melo
Fernanda Morais de Negreiros
Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos
José Weverton Almeida-Bezerra
Luciene Ferreira de Lima
Francisca Neciana Leite Cavalcante
Jailson Renato de Lima Silva
Gecyany Severo da Silva
Yedda Maria Lobo Soares de Matos
José Walber Gonçalves Castro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160116>

CAPÍTULO 17.....252

UMA REVISÃO DE LITERATURA: A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DE ARRITMIAS ATRAVÉS DO ECG

Fernanda Celente Amorim
Gabriela Ferreira Barbosa
Diego Pena Desterro e Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160117>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 18.....	268
UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS NA COMUNIDADE SÍTIO CACHOEIRA EM MISSÃO VELHA, CEARÁ	
Maria Elizete Machado Generino	
Elaine Mireli Izaias Furtado	
Janderson Dantas Albuquerque	
Francisca Nacelha de Lima Sousa	
José Weverton Almeida-Bezerra	
José Walber Gonçalves Castro	
Lariza Leisla Leandro Nascimento	
Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos	
Janete de Souza Bezerra	
Yedda Maria Lobo Soares de Matos	
Murilo Felipe Felício	
Nadilânia Oliveira da Silva	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160118	
CAPÍTULO 19.....	278
A SAÚDE FÍSICA E MENTAL DO SERVIDOR PENITENCIÁRIO COMO FERRAMENTA PARA UMA GESTÃO PRISIONAL EFICIENTE	
Elisabete Chaves da Silva Silveira	
Estela Beck Müller	
Vivian de Souza Cezar	
Fernanda Almada Fossati Fritsch	
Claudio Renato Zamora	
Cláudio Adriano Adolfo Silveira	
Rosciélen Moreira de Morais	
Mariana Barizon	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.38125160119	
SOBRE OS ORGANIZADORES	287
ÍNDICE REMISSIVO	289

CAPÍTULO 1

A GESTÃO PÚBLICA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE E SUA RELAÇÃO COM UM HOSPITAL FILANTRÓPICO

Data de submissão: 03/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Fabiana Rosa Neves Smiderle

Professora Doutora do Programa de pós-graduação Stricto Senso em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória- ES
<http://lattes.cnpq.br/7799566924896632>

Larissa Letícia Andara Ramos

Professora e pesquisadora do mestrado em Arquitetura e Cidade e dos cursos de graduação em Arquitetura e Urbanismo e Engenharia Civil da Universidade Vila Velha-ES.
<http://lattes.cnpq.br/2687764478783021>

Beatriz Pralon Nascimento Castheloge Coutinho

Graduanda de Enfermagem da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
<https://lattes.cnpq.br/9196728924578489>

Júlia Mayse Soares Gonçalves

Graduanda de Enfermagem da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
<http://lattes.cnpq.br/5420315435028167>

Cherlia Vieira Da Silva

Mestranda do Programa de pós-graduação Stricto Senso em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
<http://lattes.cnpq.br/1306990628768056>

RESUMO: O estudo apresentado tem como objeto de pesquisa a relação entre um hospital filantrópico e a gestão pública dos serviços de saúde. A delimitação do objeto deste estudo tem por finalidade levantar dados relevantes sobre a filantropia com ênfase na trajetória histórica do Hospital e sua interação com a gestão dos serviços públicos de saúde. Pretende-se também reconstruir a trajetória histórica de um hospital filantrópico que mantém contratos de serviço com o governo estadual do Espírito Santo; identificar os principais marcos dessa relação e as formas de atuação da filantropia utilizadas por este hospital, no campo da saúde como práticas sociais; problematizar a questão da instituição filantrópica no terceiro setor e sua relação com a instituição pública. Para investigação dos dados utilizou-se o método de análise de conteúdo, as falas foram

classificadas em categorias. Com base na análise temática constatou-se que a maior fonte de renda do hospital é através da relação contratual o que denomina-se relação de parceria. Essa relação é marcada por conflitos que podem ser atribuídos a imagem limitada dessas organizações quanto à sua capacidade de resposta de forma efetiva ao agente financiador e regulador dos processos. Os resultados dessa relação contratual alcançam o esperado uma vez que ocorre o aumento na oferta e melhora no acesso da população aos serviços de saúde. A instituição no campo das práticas sociais tem contribuído como parte integrante no processo de inclusão social. O futuro quanto à durabilidade da relação contratual ainda é incerto, pois muitos são os questionamentos acerca desse tema.

PALAVRAS-CHAVE: Serviços de Saúde. Hospitais Filantrópicos. Assistência à Saúde. Políticas Públicas.

PUBLIC MANAGEMENT OF HEALTH SERVICES AND ITS RELATIONSHIP WITH A PHILANTHROPIC HOSPITAL

ABSTRACT: The study presented as an object of research the relationship between a charity hospital management and public health services. The delimitation of the object of this study aims to collect data relevant to philanthropy with an emphasis on the historical trajectory of the Hospital and its interaction with the management of public health services. We also intend to reconstruct the historical trajectory of a charity hospital that maintains service contracts with the state government of the Holy Spirit; identify key milestones of this relationship and the role of philanthropy forms used by this hospital, in health and social practices , discuss the issue of charity in the nonprofit sector and its relationship with the public institution. Based on thematic analysis found that the largest source of income is through this hospital contractual relationship which is called partnership. This relationship is marked by conflict that can be attributed to limited picture of these organizations for their ability to respond effectively to the funder and regulator processes. The results of this contractual relationship reach expected since there is an increase in supply and improvement in the population's access to health services. The institution in the field of social practices has contributed as part of the process of social inclusion. The future and the durability of the contractual relationship is still unclear because there are many questions about this topic.

KEYWORDS: Health Services. Hospitals Voluntary. Delivery of Health Care. Public Policies.

1 | INTRODUÇÃO

A filantropia está relacionada com a Igreja Católica, pois os princípios teorizados e pregados tais como a caridade, a solidariedade e o amor ao próximo, durante um longo período, eram requisitos para a moral ligados à religião.

Deste cenário, surge o que hoje é considerado como a filantropia tradicional, ou seja, o atendimento aos necessitados de forma voluntária, assistencialista e provendo as necessidades básicas de subsistência como a alimentação, a vestimenta e a satisfação de um “desígnio divino”. O satisfazer ao “desígnio divino” seria seguir a doutrina defendida pela igreja como “amar ao próximo como a si mesmo” e “ajudar uns aos outros” (Kisil, 2006).

Com essa filosofia de atendimento aos necessitados, surgiu em 1498 a primeira Santa Casa de Misericórdia em Portugal, através de um compromisso assinado pela Rainha D. Leonor, pelo Rei Dom Manuel e pelo Frei Miguel de Contreiras. Durante este período, as Santas Casas levavam o nome de Irmandade ou de Misericórdia (Schwab; Freire, 1979).

Foram as primeiras fundações a se estabelecerem no Brasil, e desde o seu nascimento em Lisboa, os religiosos utilizavam os serviços de voluntários, das irmãs de caridade e dos escravos. As assistências prestadas aos doentes nestas instituições dependiam da iniciativa privada, por isso algumas das Santas Casas mantinham o seu funcionamento à base de esmolas (Geovanini et al, 2002).

Outra forma de obtenção de renda era através da roda dos expostos, onde crianças eram abandonadas. A roda é um cilindro oco confeccionado em madeira e era colocado nos muros, com uma abertura voltada para a rua, e era onde recebiam cartas, medicamentos e também crianças enjeitadas. As crianças eram alimentadas, assistidas e liberadas somente após estarem aptas para a vida adulta, quando não eram adotadas antes desse período. Para o provimento dessas crianças havia o pagamento de mensalidades (Andrade, 2010).

As instituições Filantrópicas compõem o chamado terceiro setor que é definido pelas instituições sem fins lucrativos com ações destinadas ao bem comum. Ele avança através de uma nova perspectiva sobre a caridade e a filantropia desenvolvendo uma atuação mais técnica exigindo qualidade dos processos assistenciais uma vez que os usuários apresentam direitos a serem assegurados pelas instituições que o compõem.

Ao longo dos anos a assistência social teve sua trajetória histórica indefinida pois estava sujeita ao cenário das políticas públicas sendo a Constituição de 1988 um marco legal para a compreensão das transformações e redefinições do perfil histórico da assistência social. Logo, a assistência à saúde foi determinada como um direito do cidadão e dever do Estado, ocorrendo assim a inclusão de toda a sociedade nas práticas assistenciais. A LOAS marca uma nova face da assistência social descentralizando a gestão política e referenciando um sistema participativo.

Há uma mudança no cenário atribuindo ao Estado o papel de provedor das necessidades de reprodução social, pensando não mais em ações individuais e sim na coletividade para estruturação de políticas sociais.

Neste contexto, as entidades filantrópicas apresentam-se como alternativas para a descentralização e operacionalização dos serviços, uma vez que o Governo as utiliza para implementar o Sistema Único de Saúde (SUS) (Zatta, 2002).

As ações governamentais lançam hoje o desafio da parceria entre o público e o privado, havendo divergências quanto à opinião das Organizações da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIPS). Acredita-se que há uma transferência de responsabilidade nas ações e execuções de políticas sociais públicas para o setor privado como um sistema alternativo para prover essas ações (Kisil, 2006).

Alguns modelos organizacionais vêm formulando o quadro de reformas da administração pública, sendo eles: a administração pública gerencial (APG) e o governo empreendedor (GE). Esses dois modelos prezam os valores da produção, descentralização, a orientação e a eficiência na prestação dos serviços (Secchi, 2009).

Diante do exposto o presente estudo tem como objeto de pesquisa a relação entre um hospital filantrópico e a gestão pública dos serviços de saúde. A delimitação do objeto deste estudo tem por finalidade levantar dados relevantes sobre a filantropia com ênfase na trajetória histórica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória- E.S e sua interação com a gestão dos serviços públicos de saúde.

2 | O ESTADO E O TERCEIRO SETOR NA PROVISÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE

2.1 Concepção de estado

Segundo Dallari (2005) “a dominação Estado (do latim *status* = estar firme), significando situação permanente de convivência e ligada à sociedade política, aparece pela primeira vez em “*O Príncipe*” de Maquiavel, escrito em 1513”.

Existem várias teorias sobre o aparecimento do Estado Dallari (2005) cita em sua obra *Elementos de Teoria Geral do Estado*, três posições consideradas por ele fundamentais para se entender essa origem.

A) Primeira – Para muitos autores, o Estado, assim como a própria sociedade, sempre existiu desde que o homem habita na terra, achando-se em uma organização social, dominada por algum poder sobre tal grupo. Entre os autores que partilham dessa posição Dallari (2005) p.52 destaca Eduard Meyer e Wilhelm Koppers, “[...] ambos afirmam que o Estado é um elemento universal na organização social humana. Meyer define o Estado como princípio organizador e unificador em toda organização social da Humanidade.

B) Segunda – “[...] alguns autores admitem que a sociedade humana existiu sem o Estado durante um certo período” Dallari, 2005, p. 52 e por várias razões se constituiu o Estado para atender as privações dos grupos sociais. Essa segunda linha de autores afirma ainda que a formação do Estado em diferentes lugares foi formada simultaneamente com outros.

C) Terceira – é a dos autores que reconhecem o Estado como a sociedade política. Um dos seguidores dessa corrente filosófica, “Karl Schmidt, diz que o conceito de Estado não é um conceito geral válido para todos os tempos, mas é um conceito histórico concreto” Dallari (2005), p.53.

As principais teorias que procuram explicar a origem do Estado: é a formação natural ou espontânea do Estado, afirmado que o mesmo surge por um ato voluntário e natural. Ainda existem as teorias que conservam a ideia de que o Estado surgiu pela vontade e interesse dos homens, ou seja, uma formação contratual da sociedade.

Ao longo da história e com as alterações no perfil da sociedade até os tempos modernos, encontramos muitas definições para a concepção de estado. Na literatura, encontramos as primeiras definições de Hegel para o Estado, principalmente no âmbito filosófico da discussão, “como o verdadeiro fundamento da liberdade. Dito de outro modo é nele que o conceito de liberdade se realiza plenamente.” (Araújo Neto, 2007, p.02).

O Estado está relacionado à figura do governo territorial e sua política de estrutura administrativa. As teorias políticas liberais determinam o estado sendo mecanismo para atuação da sociedade, e não deve ser confundido somente como governo no sentido de cumprimento das leis (Gonzaga, 2004).

O Estado Liberal tem três fases históricas mais ou menos determinadas. A primeira fase reivindica os direitos individuais. Logo em seguida o próprio capitalismo conhece um salto – agora em direção à fase industrial.

A segunda fase se inicia com a Segunda Revolução Industrial, a partir de 1850. Este é o grande impulso tecnológico, político e econômico no interior do próprio capitalismo. A partir de então, o capitalismo industrial não conhece mais limites jurídicos, geográficos, políticos ou morais. Esta fase perdurou até as primeiras décadas do século XX ou meados do século, por volta dos anos 50-60, quando entra em cena o Estado do Bem-Estar Social – limitado à experiência europeia.

Já a terceira fase, a mais recente do Estado Liberal é esta em que nos encontramos e que resultou da mistura do neoliberalismo com a globalização.

Com o declínio do Estado Liberal, ergue-se um modelo do Estado Social, promovendo inúmeras diferenças econômicas e sociais. Desta forma, haveria de surgir um Estado baseado na realização da justiça social, em outras palavras o Estado Social de Direito. Devido ao chamado Estado Liberal não conseguir solucionar todos os problemas o seu declínio torna-se inevitável.

Pode-se considerar que o Estado Social nasce como uma reformulação do próprio capitalismo, partindo do desgaste do modelo liberal, onde os direitos sociais e da participação política assumem a condição de direitos fundamentais através do Estado. Assim, procurou-se construir um novo Estado que defendesse as liberdades fundamentais e demonstrasse, através da Constituição, o papel de assistência dos desfavorecidos e que impulsionasse a economia.

Portanto, o Estado tem como premissa básica a ordenação econômica e social do aparelho produtivo de um determinado país. Em síntese é uma organização estrutural das Leis, da Justiça e da execução da ordem geral de uma nação. Não existem condições de que o estado não tenha intervindo na economia; apenas, pode-se dizer que a sua participação tenha sido no passado, pequena, considerando que seus desajustamentos não tenham precisado da interveniência do Estado na área de investimento e da ordem pública (Gonzaga, 2004, p.21).

Percebe-se que a atuação do estado em prol do bem estar social e da manutenção

da boa convivência entre classes distintas se faz através da implementação e regulação das políticas públicas, de responsabilidade estatal, com o apoio de outros setores da sociedade civil, que se organiza em prol da coletividade.

2.2 O terceiro setor e algumas perspectivas

O conceito do terceiro setor foi marcado por intelectuais da capital e isso mostra a clara ligação com os interesses de classe e as transformações necessárias à alta burguesia. Logo esse termo é construído após um recorte social em três esferas onde: o Estado (primeiro setor), o mercado (segundo setor) e a sociedade civil (terceiro setor) (Montaño, 2005).

Montaño (2005) faz uma análise, interrogando sobre o que é o "terceiro setor", abordando que este seria o "primeiro setor", sob a lógica de que historicamente a sociedade civil é quem produz suas instituições.

Porém, ao identificar Estado, mercado e sociedade civil, respectivamente como primeiro, segundo e terceiro setores, [...] observam que o "terceiro setor" na realidade "é o primeiro setor". Claro se este é identificado com a sociedade civil e se, historicamente, é a sociedade que produz suas instituições, o Estado, o mercado etc., há clara primazia histórica da sociedade civil sobre as demais esferas; o "terceiro setor" seria na verdade o primeiro (Montaño, 2005, p.54).

Nessas alternativas que se apresentam para reordenar a intervenção estatal, verifica-se que cada vez mais organizações que não são nem do Estado, nem do setor privado prestam serviços de caráter público. Em meio ao debate que aborda os aspectos estratégicos, envolvidos na emergência de uma terceira via para a provisão de serviços públicos (Claro, 2002).

A emergência do terceiro setor representa, em tese, uma mudança de orientação profunda e inédita no Brasil no que diz respeito ao papel do Estado e Mercado e, em particular, à forma de participação do cidadão na esfera pública. Isto tem levado à aceitação crescente da ampliação do conceito de público como não exclusivamente sinônimo de estatal: "público não – estatal" (Falconer, 1999, p.1).

Machado (2011, p.30) apresenta um fluxograma que demonstra claramente a interligação entre o público, o privado e o Terceiro setor.

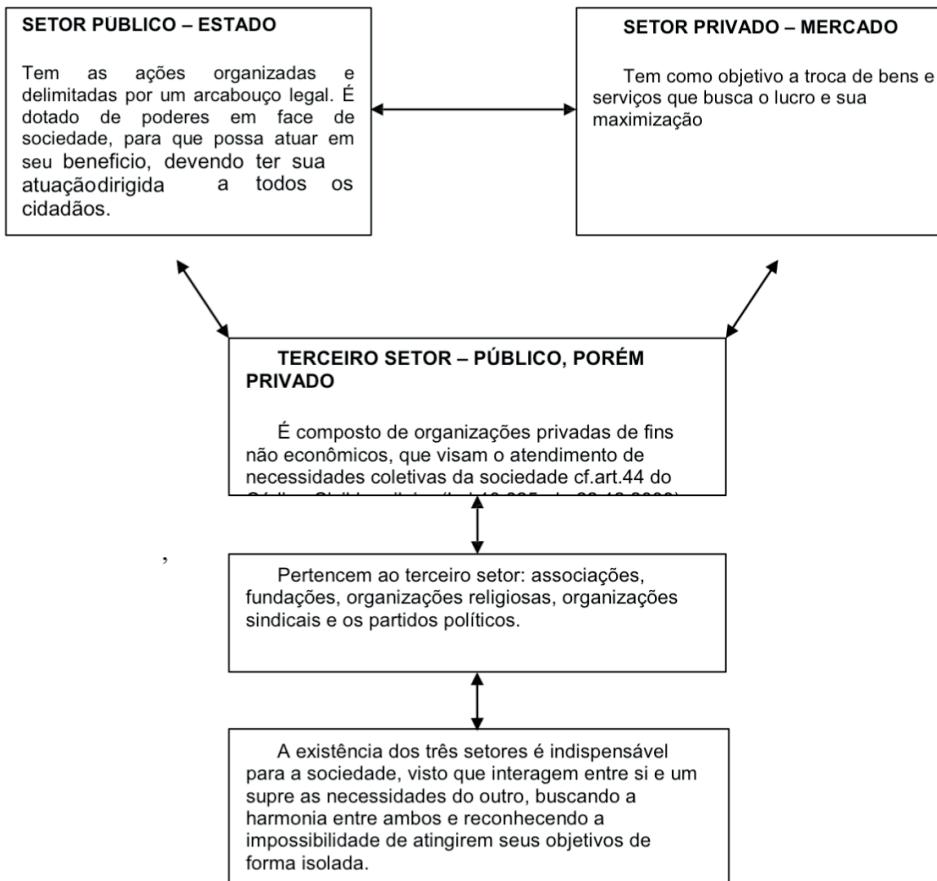


Figura 1- Interação entre o Público, Privado e o Terceiro setor.

Fonte: MACHADO (2011, p.30).

No fluxograma acima é confrontado três setores onde um é burocrático e apresenta déficit em ações sociais; o outro busca a maximização dos lucros e a partir das lacunas deixadas surge um novo que busca o bem comum. Observa-se a interdependência deles pois é impossível sobreviverem isoladamente porque na verdade um atua na falha do outro.

Alguns autores notam a origem do terceiro setor na “falha” do Estado, devidamente planejada pelo neoliberalismo. Portanto, este setor, que está entre o Estado e as empresas seria responsável pelo planejamento de “uma nova racionalidade mundial”. O “terceiro setor” teria vindo para “resolver” um problema em que o Estado não poderia responder às demandas sociais, proporcionando que a atividade pública fosse desenvolvida pelo setor privado (Montaño, 2005).

De acordo com Montaño (2005) os preceitos teóricos de formulação do terceiro setor apresentam fragilidades uma vez que as instituições que o compõem apresentam

diversificação na sua origem e finalidade.

Fischer & Falconer (1998 p.13) também trazem essa abordagem relatando que “o Terceiro Setor foi se ampliando sem que esse termo, usado para designá-lo, seja suficientemente explicativo da diversidade de elementos componentes do universo que abrange.”

De acordo com Montaño (2005) o terceiro setor também é denominado como “sociedade civil”, mas há uma ausência das organizações sindicais e de movimentos sociais pertencentes a este grupo o que tornaria essa nomenclatura parcialmente correta, pois há uma lacuna neste conceito.

Ele é definido pelas instituições sem fins lucrativos com ações destinadas ao bem comum. Mas na verdade há um questionamento sobre o que seriam as instituições sem fins lucrativos. Estas instituições são pessoas jurídicas: Institucionalizadas (constituídas legalmente); Privadas (não integrantes do aparelho do Estado); sem fins lucrativos (não distribuem lucros para os seus administradores ou dirigentes); Auto – administradas (gerenciam suas próprias atividades) e Voluntárias podem ser constituídas livremente por qualquer pessoa ou grupo de pessoas. Logo o terceiro setor é o conjunto de entidades que preenche os requisitos referidos e que tenha como objetivo e finalidade o desenvolvimento de ações voltadas à produção do bem comum (Teixeira, 2010).

O terceiro setor avança através de uma nova perspectiva sobre a caridade e a filantropia desenvolvendo uma atuação mais técnica exigindo qualidade dos processos assistenciais uma vez que os usuários apresentam direitos a serem assegurados pelas instituições que o compõem.

No Brasil, as figuras jurídicas que apresentam as características de entidades sem fins lucrativos são as Associações e Fundações privadas. É importante destacar que apesar de as pessoas jurídicas atuantes neste setor serem identificadas como ONG (Organização não governamental), OSCIP (Organização da Sociedade Civil de interesse público), OS (Organização Social), Instituto, Instituição, dentre outras, elas são juridicamente constituídas sob a forma de associação ou de fundação. As designações OSCIP e OS, porém, são qualificações que as associações e fundações podem receber uma vez preenchidos os requisitos legais. O Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS) que pode ser requerido junto ao Conselho Nacional de Assistência Social e OSCIP através do Ministério da Justiça (Costa, 2012).

O Terceiro Setor no Brasil é composto por organizações antigas como as Santas Casas de Misericórdia que iniciou suas atividades no Período Imperial de D. João VI, instituições de caráter social como APAES (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais) e outras que surgiram a partir dos anos 70 no período da ditadura militar através de movimentos sociais como as organizações não – governamentais (Falconer, 1999; Costa, 2012).

No cenário atual, as organizações da sociedade civil têm determinados incentivos fiscais e realizam convênios com o governo, mas o processo de concessão passa por

várias barreiras burocráticas em diferentes instâncias governamentais, como uma forma do governo conseguir uma base de dados segura que permita avaliar os resultados e realizar um controle social (Ferrarezi, 2001).

Por seu turno, a “generalização” de que é acusada esta perspectiva de abordagem do “terceiro setor” põe limitações – na medida em que não diferencia a filantropia da “pilantropia”, as ONGs realmente comprometidas com os setores subalternos e com o desenvolvimento, preservação e ampliação dos direitos sociais e trabalhistas [...] daquela maioria que apenas persegue o objetivo de enriquecer seus altos membros - ; no entanto, ela potencializa a capacidade de determinação do verdadeiro significado e papel social deste conjunto, entendido como fenômeno (Montaño, 2005, p.19).

Por algumas instituições apresentarem esse perfil houve a necessidade de implementação de um controle maior na concessão dos certificados de filantropia e também do destino do dinheiro que era depositado. Pode-se dizer que esse é um fator que dificulta as relações contratuais das instituições por gerar um cenário de desconfiança.

Contudo, não é totalmente eficaz o controle dessas informações para a definição de incentivos e estabelecimentos dessas parcerias. Isso proporciona a indevida classificação como Filantrópica de muitas instituições, uma vez que não demonstram mérito de sua ação social (Escorsim, 2008).

O início da parceria entre o Estado e a sociedade civil é explicado por alguns autores como Montaño (2005) p.233 através da elaboração de teses para justificar a sua existência como a Tese da “passagem” e “compensação”, na qual a interpretação seria a “suposta compensação das perdas da atividade (e responsabilidade) social no âmbito estatal (primeiro setor), com o paralelo aumento da atividade da sociedade civil (definida como “terceiro setor”)” – “compensação”.

Efetivamente as organizações do terceiro viram nas parcerias a forma de sustentação e crescimento institucional dos anos 90 o que anteriormente era realizado através do financiamento das agências internacionais (Fischer & Falconer, 1998).

Após essas reflexões o terceiro setor mostra - se no contexto histórico promissor na forma de gestão pública atual uma vez que há o reconhecimento de sua competência e o estímulo na participação para o provimento de bens e serviços o legitimando no contexto local.

3 I A FILANTROPIA E O HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA

A filantropia foi referida desde a época da Grécia Antiga quando Aristóteles, através da sua compreensão, a considerava como sendo “amizade do homem com o próprio homem” uma vez que “nenhum homem poderia ser alheio a outro homem” (Escorsim, 2008, p.01). Essa visão também foi referenciada por Platão através de aspectos onde “o homem

como ser social por essência justificava a naturalização dessas relações, considerando ainda que a igualdade e a democracia fossem devidas àqueles que tinham o status de cidadãos” (Escorsim, 2008, p.01).

Historicamente, a filantropia está relacionada com a Igreja Católica, pois durante um longo período remeteu-se a caridade, a solidariedade e amor ao próximo; os princípios teorizados e pregados por esta instituição como sendo requisitos para a moral.

Surge deste cenário o que é considerado como a filantropia tradicional, ou seja, o atendimento aos necessitados voluntariamente, de forma assistencialista, provendo as necessidades básicas de subsistência como alimentação, vestimenta e também para satisfação de um “desígnio divino” (Kisil, 2006). Esse “desígnio divino” seria fazer aquilo que é pregado pela igreja católica como “amar ao próximo como a si mesmo” e ajudar aos necessitados.

No período feudal também se pode observar outras situações que remetiam a filantropia, devido à necessidade de ajuda mútua para produção dos bens de consumo ou para a proteção dos feudos (Escorsim, 2008).

Segundo Monello (2008), a filantropia originou-se de um processo histórico através das entidades benfeicentes considerando o amor à humanidade e à caridade “A filantropia seria a vontade do homem em fazer o bem ao outro, a benemeréncia, quase similar, incluiria obras, asilos e outros e a assistência significaria socorro, atendimento, onde haja uma necessidade que a pessoa não possa resolver sozinha.” (Machado, 2011, p.31)

De acordo com Machado (2011), no Brasil a assistência, a filantropia e a benemeréncia são expressões similares, na verdade essas expressões, em sua essência possuem a mesma ação.

A partir do século XIII, a filantropia pode ser entendida, de forma generalizada, como a laicização da caridade cristã, tendo os filósofos das luzes seus maiores defensores. O “prestar socorro aos necessitados” deixa de ser uma virtude cristã e passa a ser uma virtude social; mediante ao entendimento destes filósofos a generosidade é a virtude do homem bem nascido apresentando tendências a doar, daí a forte presença das grandes fortunas dos filantropos. Logo, tanto a caridade quanto a filantropia destinam suas obras aos necessitados, mas a diferença entre ambas não está na ação em ajudar, mas na forma como ela é realizada. A caridade se dá por um ato de anonimato, pressupõe-se a abdicação de toda a vaidade de seu autor; enquanto a filantropia tem como maior aliado a publicidade, uma vez que provoca a visibilidade da obra e aumenta a rivalidade entre os benfeiteiros (Sanglard, 2003).

A caridade está ligada à esfera da ação do Cristianismo, como princípio cristão, ações de benevolência e assistência ao próximo enquanto a filantropia tenha um fator limitador que é a ação do Estado (Sanglard, 2003 apud Ross, 1974, p.783).

As ações de caridade e de filantropia resultaram, ao longo do século, a construção de asilos, orfanatos, casas de repousos e hospitais, ligadas à filantropia e a assistência

social, e dependiam de ações solitárias e caritativas, por meio de ações religiosas voltadas aos mais necessitados ou desprovidos de sorte.

Após a Segunda Guerra Mundial configurou uma divisão político - econômica mundial entre o capitalismo e o socialismo. O capitalismo, através dos conflitos de classes, exigiu a formação de novas formas de coesão social pelo Estado para a regulação social e a segurança do direito social, em contrapartida, o socialismo deveria prover as condições básicas de vida (Escorsim, 2008). “A existência de um Estado de bem-estar social acaba por restringir as ações de instituições de caráter voluntário e filantrópico” (Sanglard, 2003).

Os momentos históricos delinearam no decorrer dos tempos as tipologias das organizações sociais de acordo com o modelo político que se desenha para a filantropia, solidariedade e assistência social.

Há uma preocupação com este tipo de filantropia, pois devido a sua forma personalizada há uma ameaça de quando o seu instituidor falecer encerrarem suas atividades caso algum membro da família não queira dar continuidade aos investimentos.

É importante ressaltar a forma como essa filantropia é realizada e com qual finalidade, o que levaria ao indivíduo em institucionalizar a filantropia e ao mesmo tempo são empresas que a cada dia crescem financeiramente. No passado alguns autores relatam que a filantropia tradicional seria uma forma de estar atendendo ao desígnio divino e na atualidade? Provavelmente há outros interesses que não serão comentados neste estudo.

Atualmente, a filantropia tradicional ainda é importante uma vez que se organiza-se dentro de um sistema alternativo buscando o provimento de bens e serviços colocados em benefício público devido a incapacidade do Estado de gerir de forma equânime para toda a sociedade (Kisil, 2006).

Essa visão alternativa não traz mudanças das relações existentes dentro da sociedade. Assume papel suplementar à ineficiência do Estado, aproximando-se de uma visão caritativa para com os excluídos dos bens e serviços oferecidos pelo setor público (Kisil, 2006, p. 2).

Com essa visão alternativa não há preocupação com o que foi o fator causal das desigualdades, apenas a filantropia iria atuar para amenizar as consequências desta exclusão dos bens e serviços.

Há, porém, outra abordagem para a filantropia onde se utiliza o recurso privado em benefício público, mas de forma a transformar a sociedade a partir de programas e projetos criativos, geração de capital humano e social (Kisil, 2006).

No decorrer dos anos surgiram novas organizações incentivadas pelo Estado e pela igreja católica contrapondo-se às instituições com bases caritativas e de assistência mútua, mas estando inseridas no mesmo universo.

As entidades filantrópicas apresentam-se como alternativas para a descentralização e operacionalização, uma vez que o Governo as utiliza para implementar o SUS (Zatta et al, 2002). Sendo assim, a filantropia, no contexto hospitalar, é responsável por um terço dos

leitos existentes no Brasil (Schramm et al, 2004).

As práticas efetivadas em nome da cidadania ou da filantropia atuam, em princípio, a partir de versões aparentemente contraditórias, posicionadas como se fossem lados opostos de uma balança. A filantropia afirmaria uma espécie de indiferença às razões que impulsionam as desigualdades, sendo os direitos a designação de atributos de uma cidadania que deveria ser extensiva a todos e regulada pelos princípios de equidade social (Barreira, 2006, p.60).

Por meio da filantropia o Estado também consegue desenvolver iniciativas de utilidade pública, pois é dever do Estado garantir os padrões de dignidade social para todos os brasileiros. Os primeiros movimentos iniciaram com a Constituição de 1934 com o favorecimento da criação das organizações sem fins lucrativos. Todavia é necessário implementar uma reforma no Estado incluindo a sociedade e suas organizações com novas parcerias de forma democrática e transparentes com compromissos éticos e garantindo o direito de todos.

Devido ao cenário de fome, pragas e guerras vividas na Europa, houve uma necessidade crescente de assistência social, o que proporcionou a origem da fundação de Irmandades de Caridade (Boncenha, 2004).

A elevada mendicância e o desemprego decorrentes do grande número de aventureiros frustrados com as empresas marítimas e com a decadência da agricultura, assim também o aumento no número de viúvas, órfãos, parentes desamparados de aventureiros que ficavam no ultramar e inválidos das empresas e expedições, foram os elementos responsáveis para que as associações filantrópicas se proliferaram em Portugal (Boncenha, 2004 p.117).

A ascensão da Irmandade foi conquistada ao prestar auxílio ao Exército e à Armada, passando a administrar os hospitais de Lisboa, a inspecionar o asilo dos expostos e aos desamparados. Em 1755, o majestoso edifício foi destruído por um terremoto, desde então a Misericórdia estava em casas alugadas, esforçando-se para manter sua obra benemérita (Freire; Schwab, 1979).

Após uma fase negra de invasões e guerras, que se instalou em Portugal, deixando vários mortos e feridos, o Estado retornou a investir na Misericórdia. Em 1884, a Confraria, ainda com caráter de Irmandade, foi dissolvida e seus administradores foram nomeados pelo governo, passando a caracterizar-se como organização institucional e seu inspirador, Frei Miguel de Contreiras, redigiu o “Primeiro Compromisso”, documento que dispunha sobre a nomeação de seus membros irmãos e suas diversas atribuições (Freire; Schwab, 1979).

O Compromisso era atender e curar os enfermos pobres, acompanhar os culpados sem defesa nos tribunais até os últimos momentos, ofertar dotes às donzelas para se casarem, auxiliar as viúvas pobres, recolher e educar os expostos, amparar e socorrer os peregrinos necessitados, resgatar transporte à pátria aos cativos, orar e sepultar os

mortos sem recursos. Neste período, o rei de Portugal instituiu que em todas as cidades e vilas fundadas a partir daquela data seriam construídas Confrarias da Misericórdia (Freire; Schwab, 1979).

Normalmente quando se fundaram vilas e cidades nos domínios portugueses, constituía-se logo a Irmandade da Misericórdia, sem necessariamente possuírem um hospital, limitando sua ação a cuidar dos presos, enterrar os mortos, etc. Logo no período colonial brasileiro, a beneficência começou a se revelar em algumas povoações. A essas ações humanitárias, chamou-se Santa Casa de Misericórdia, ou simplesmente Misericórdia, ou Santa Casa (Boncenha, 2004, P.120).

No Brasil, os primeiros tipos de serviços com esta finalidade foram as Santas Casas, destinadas primordialmente ao atendimento a doentes e à administração de cemitérios. Muitas das irmandades brasileiras, durante o Primeiro Reinado (1822- 1831) e Segundo Reinado (1831-1889), eram constituídas por maçons. As instituições são locais geralmente independentes uma das outras, estando sob a jurisdição do Bispo (Schwab; Freire, 1979).

A tradição luso-brasileira esteve sempre ligada às ações das Irmandades e às Ordens Terceiras, ambas de origem medieval, ligadas direta ou indiretamente à Igreja Católica. As Ordens Terceiras estavam ligadas diretamente à uma ordem religiosa, o que permitia seu funcionamento (Sanglard, 2003).

As irmandades se constituíram numa forma de sobrevivência na esfera religiosa das antigas corporações de arte e ofício, tendo como objetivo promover o culto divino e a caridade conforme os seus estatutos, importantes na organização corporativa assim como o patrimônio - sede. Não se podem confundir as confrarias com as ordens terceiras, que são extremamente ligadas com as ordens religiosas medievais: franciscana, carmelita, dominicana, beneditina, etc (Boncenha, 2004, p.23).

Desde a fundação da Santa Casa de Lisboa para a Santa Casa do Brasil, os religiosos utilizavam os serviços dos voluntários, das irmãs de caridade e dos escravos. A assistência prestada aos doentes, nesta instituição, dependia da iniciativa privada, por isso algumas Santas Casas mantinham o funcionamento à base de esmolas (Geovanini et al, 2002).

Outra forma de obtenção de renda era através da roda dos expostos, onde crianças eram abandonadas. A roda é um cilindro oco confeccionado em madeira e era colocado nos muros, com uma abertura voltada para a rua, e era onde recebiam cartas, medicamentos e também crianças enjeitadas. As crianças eram alimentadas, assistidas e liberadas somente após estarem aptas para a vida adulta, quando não eram adotadas antes desse período. Para o provimento dessas crianças havia o pagamento de mensalidades. Geralmente as crianças permaneciam na Santa Casa até completarem três anos e o prolongamento de sua permanência era mediante ao pagamento. O índice de mortalidade dessas crianças era muito alto, em torno de 30% devido ao estado debilitado em que essas crianças eram deixadas (Andrade, 2010).

A primeira Confraria da Misericórdia no Brasil foi fundada por Braz Cubas, no ano de 1543, em Santos. Acredita-se que a segunda foi a Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV) fundada entre os anos de 1545 a 1555, com os mesmos objetivos filantrópicos da Misericórdia de Lisboa (Anjos et al, 2005). Posteriormente entre os anos de 1560 a 1680 foram fundadas as demais Santas Casas sendo que o controle e a administração destas instituições eram de responsabilidade das ordens religiosas (Schwab; Freire, 1979).

Não há como distinguir a fundação da Irmandade com a da Santa Casa. Estas nasceram e sempre funcionaram juntas, desde os primórdios da instituição na Capitania do Espírito Santo, assim como ainda hoje acontece (Schwab; Freire, 1979).

A Irmandade e a Santa Casa da Misericórdia do Espírito Santo tiveram seu início em Vila Velha com a fundação da capitania (Vila do Espírito Santo) aproximadamente no ano de 1545. Segundo os autores (Schwab; Freire, 1979; Bonicenha, 2004) ela foi construída junto à igreja Nossa Senhora do Rosário.

Não se sabe ao certo a data da sua transferência para a Vila da Vitória, atual cidade de Vitória, por não haverem documentos comprobatórios. Ficou juntamente com a Casa da Caridade que existia anexa à Capela da Misericórdia, no largo Pedro Palácios (Schwab; Freire, 1979).

A Irmandade da Misericórdia do Espírito Santo foi aprovada pelo Alvará nesta mesma data, e em 1696, o Capitão Manoel Torres de Sá, proprietário da fazenda situada em Piranema, no município de Cariacica, fez uma doação, por inadimplência, da fazenda e de outros bens para o Convento do Carmo, em seguida o convento transferiu os bens à Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Schwab; Freire, 1979).

O rei D. João VI, no ano de 1817 autorizou, através de um decreto, a criação de um Hospital de Caridade na Vila de Vitória. Esse Hospital ficaria sob a inspeção da Santa Casa de Misericórdia (Schwab; Freire, 1979; Bonicenha, 2004).

Em 06 de junho de 1881, D. Maria de Oliveira Subtil doou à Irmandade sua propriedade, a antiga fazenda do campinho, onde foi construído o HSCMV, que funciona até hoje no mesmo local. A data de sua construção é desconhecida, sabe-se, porém, que parte dela foi inaugurada em 1910 (Depizzol, Pontes, Lucena, 2008).

Era comum, na época, a realização de doações dos bens como forma de redimir-se dos pecados, foi assim que grande parte do patrimônio da Irmandade foi constituído. O local escolhido para a instalação do Hospital foi a sede da fazenda “Campinho” [...]. A fazenda compreendia a região do atual Parque Moscoso, Vila Rubim e Praça Misael Pena. O “casarão”, sede da fazenda, possuía as dependências necessárias para o funcionamento de um hospital. De posse das doações recebidas, pôde a Irmandade iniciar a construção do Hospital Santa Casa da Misericórdia de Vitória (Bonicenha, 2004, p.123).

O Hospital prestava assistência aos reconhecidamente pobres, o tratamento dos escravos era cobrado de seus senhores e os órfãos eram entregues aos cuidados de particulares, pois não tinham condições de obrigá-los por muito tempo fornecendo uma

contribuição para as despesas. Ainda ajudava aos presos, levando alimentos, roupas e auxílio médico. Até o século XVIII um dos grandes colaboradores da Irmandade da Misericórdia eram os jesuítas após a saída dos mesmos em maio de 1900 chegaram a Vitória as Irmãs de caridade de São Vicente de Paulo para assumir a função de enfermeiras do Hospital com grande destaque a irmã superiora Luiza Pirnay que ficou na administração das irmãs até 1934 (Boncenha, 2004).

As atividades dessa irmã foram tão significativas que em 1947 a Irmandade adquiriu terrenos e construiu a “Obra Social Santa Luíza” recebendo este nome em sua homenagem. Posteriormente no ano de 1966 a Irmandade criou por ato administrativo a Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia – EMESCAM. Sua inauguração ocorreu no ano de 1968 no prédio do antigo Orfanato Santa Luíza (Boncenha, 2004).

Em sua composição organizacional inicialmente a Irmandade contava com cem membros, sendo metade retirada da classe dos irmãos de maiores condições; [...] a outra metade era retirada entre os plebeus, conhecidos como oficiais mecânicos ou irmãos de menor renda.” (Boncenha, 2004, p.127). A mesa dirigente era composta de treze oficiais, seis de cada classe e um provedor.

O provedor dispunha de certos privilégios, mas, em todos os assuntos relacionados à política, de despacho de petições e transações financeiras deveria obter o acordo com a maioria dos mesários. Para assegurar a correta aplicação dos bens da Irmandade, deveria mensalmente realizar visitas aos necessitados atendidos pela Misericórdia (Boncenha, 2004, p. 128).

Na década de 60, a Santa Casa de Misericórdia de Vitória era o hospital mais importante do estado do Espírito Santo, com excelente padrão de serviços oferecidos à população de qualquer nível social. Apesar disso, essas classes eram divididas, dentro do hospital, em enfermarias A, B e C. Na enfermaria A ficavam os ricos e tinham os melhores quartos, inclusive salas de operação próprias entre outras regalias, na enfermaria B internaram-se os funcionários da previdência e na C as classes mais baixas, com leitos em condições precárias (Anjos et al, 2005).

O HSCMV atualmente apresenta 221 leitos ativos, distribuindo leitos de clínica médica e cirúrgica. Atende a todas as faixas etárias procedentes do Espírito Santo, leste de Minas Gerais e sul da Bahia. A instituição também recebe o título de Hospital de ensino da EMESCAM agregando aos seus recursos humanos mais profissionais que são professores dos cursos de graduação de enfermagem, fisioterapia, serviço social e medicina prestando assistência aos pacientes internados e atendimento ambulatorial (Santa Casa, 2024)

A Santa Casa representa um dos principais hospitais públicos do Estado e apenas se direciona a ações sociais, no qual o amparo aos doentes menos favorecidos é o principal destaque. Continua na busca de recursos financeiros para manter com dignidade sua importante representatividade para a sociedade, pelo trabalho que realiza desde a sua fundação (Boncenha, 2004).

Hoje a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia consta ainda com a Unidade Santa Casa II – Promatre e administra o SAMU 192, Hospital Materno Infantil da Serra, Hospital Santa Casa de Vitória Unidade Dr Arthur Gerhardt (Domingos Martins) e a Santa Casa de Cachoeiro de Itapemirim, evidenciando a relação de parceria cada vez mais fortalecida em o público e privado, considerando ainda o que está descrito na Constituição de 1988 na artigo 199 “A assistência à saúde é livre à iniciativa privada. § 1º As instituições privadas poderão participar de forma complementar do sistema único de saúde, segundo diretrizes deste, mediante contrato de direito público ou convênio, tendo preferência as entidades filantrópicas e as sem fins lucrativos.”

Até a promulgação da atual Constituição, esses hospitais recebiam de quem pudesse pagar pelos serviços e atendiam gratuitamente aos carentes que nada podiam pagar. Tendo o Artigo 196 da Constituição Federal conferido a todos os brasileiros o direito aos serviços de saúde, os hospitais filantrópicos, mediante convênio com o Sistema Único de Saúde, passaram a receber pelos serviços prestados a todos os pacientes, independentemente de suas possibilidades financeiras (Zanon, p.37, 2001).

O HSCMV apresenta 98% de seus atendimentos destinados à pacientes do SUS: “as Santas Casas não são meras prestadoras de serviço ao SUS. Muito mais do que isso, elas são um dos pilares desse controle social que deve se inscrever em seu ideário nesse novo tempo em que vivemos” (Barros, 1998).

No final do ano de 1998 se comemorou 500 anos de filantropia das Santas Casas. Existem no Brasil cerca de 2.500 Santas Casas que são responsáveis por 600 mil internações e 1 milhão e 300 mil consultas de pessoas carentes (Zanon, 2001).

Como instituição filantrópica, depende de doações, enfrentando dessa forma sérios problemas estruturais e falta de investimentos financeiros. Com dificuldades para superar estes obstáculos, a Instituição não alcançava um padrão adequado de assistência (Geovanini et al, 2002).

Prevendo esse cenário e com uma demanda reprimida de serviços ofertados à sociedade, o Ministério da Saúde criou mecanismos para auxiliar as entidades, como o Programa de Reestruturação e Contratualização dos Hospitais Filantrópicos do SUS.

A Portaria que o institui GM/MS nº 1.721, de 21.9.2005, que faz parte de um conjunto de medidas e estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde com vistas ao fortalecimento e aprimoramento do Sistema Único de Saúde, incrementando um novo modelo de organização e financiamento para uma adequada inserção desses estabelecimentos de saúde na rede hierarquizada de atenção à saúde (Brasil, 2005).

Esta proposta tem como base o critério de adesão voluntária e tem o potencial de qualificar e humanizar a assistência, a gestão e a descentralização, além de trazer elementos que fortalecem o monitoramento, a avaliação, a regulação e os recursos empregados (Brasil, 2005).

Mesmo organizações de maior porte, como hospitais, que pela especificidade de

sua atividade, necessitam de mais recursos e profissionais de elevada especialização, usualmente contam com uma disponibilidade de recursos financeiros e humanos muito abaixo do que necessitam para operar em condições ideais (Falconer, p.9, 1999).

Esse programa não somente contribui com incentivos financeiros como também reformula o sistema de gestão das instituições.

No âmbito da esfera Estadual foi instituído a Portaria nº 096-R de 15 de julho de 2009, publicada no Diário Oficial do Poderes do Estado, que estabelece “as normas e procedimentos operacionais para a celebração de convênios de cooperação entre o Estado e as entidades prestadoras de serviços de saúde privadas sem fins lucrativos e/ou de ensino”.

Essa portaria aplica-se exclusivamente à relação de cooperação entre o Estado e as entidades prestadoras de serviços de saúde privadas sem fins lucrativos e/ou de ensino e trata da execução descentralizada de Programas de Trabalho referentes à Assistência à Saúde a cargo da Secretaria de Estado da Saúde na qualidade de concedente, que envolva respectivamente a transferência de recursos aos hospitais filantrópicos ou aos hospitais de ensino que estejam ou não sob a gestão de entidades filantrópicas, e será efetivada mediante a celebração de convênios nos termos desta portaria, observada a legislação pertinente (Espírito Santo, 2009).

A principal vantagem dessas portarias está na modificação do relacionamento entre gestores e prestadores de serviços, uma inserção mais objetiva destas instituições assistenciais na rede de serviços e a responsabilização efetiva dos hospitais pelos compromissos assumidos (Brasil, 2005b).

Outra vantagem seria a resolução do problema financeiro que as instituições filantrópicas e principalmente a Santa Casa apresentam no decorrer dos últimos anos. Através da adesão desses convênios há uma possibilidade de melhora no planejamento das ações já que os hospitais saberão antecipadamente o valor a receber mediante o cumprimento das metas (Tcherniacowski, 2004).

Essa é a forma mais apropriada para o pagamento das instituições, uma vez que irão receber efetivamente pelos procedimentos que executam, além de poderem implementar a realização das suas ações como forma de melhorar o valor do repasse financeiro

4 | O HOSPITAL FILANTRÓPICO E A GESTÃO PÚBLICA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE

4.1 Gestão dos serviços de saúde

A palavra gestão significa “ato ou efeito de gerir; gerência, administração” (Rios, 2009, p.266). Para Carneiro (2002, p.28):

[...] na língua portuguesa assume o significado de fazer, pôr em andamento procedimentos, rotinas, fluxos na execução e coordenação de processos de

trabalho que visam a um produto qualquer. Portanto, esse significado mais afeito à área da administração pública ou privada refere-se a primazia da racionalidade técnica.

A partir de 1980, surgiram relevantes mudanças nas políticas de gestão públicas (PGPs), consolidando assim novos discursos e práticas provenientes do setor privado em várias organizações públicas e esferas de governo (Secchi, 2009).

As políticas públicas podem ser definidas de acordo com a Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (2009, p.01) como:

[...] conjunto de disposições, medidas e procedimentos que traduzem a orientação política do estado e regulam as atividades governamentais relacionadas às tarefas de interesse público. [...] todas as ações de governo divididas em atividades diretas de produção de serviços pelo próprio Estado e em atividades de regulação de outros agentes econômicos.

Nas últimas décadas, dois modelos organizacionais têm formulado o quadro de reformas da administração pública que são a administração pública gerencial (APG) e o governo empreendedor (GE). Os dois modelos prezam os valores da produção, descentralização, orientação e eficiência na prestação do serviço (Secchi, 2009).

No Brasil, as políticas públicas são, desde 1988, ano de sua promulgação, orientadas pela Constituição Federal, e seguem os princípios de universalidade, equidade, descentralização, integralidade e participação da comunidade (Biblioteca Virtual em Saúde, 2009).

A universalidade é entendida como o direito de todas as pessoas adquirirem ao atendimento independente de sua cor, raça, sexo, religião ou ideais políticos (Westphal, 2001).

Para Carneiro & Elias (2006, p.916), a “equidade é compreendida como estratégia de organizar ações e serviços de saúde distintos e direcionados para grupos populacionais desiguais socialmente [...].” Este princípio da equidade é visto por Cohn et al (2002, p.94) como “o tratamento desigual aos desiguais” sendo assim, contrariamente, a própria população elabora a sua capacidade de utilização dos serviços.

A descentralização é nada mais que a “redistribuição das responsabilidades pelas ações e serviços de saúde” retirando do nível central e aplicando a outros níveis de governo (Westphal, 2001, p.37).

A integralidade é a visão que as ações de saúde devem ter do indivíduo realmente como um todo. Com relevância em ações não só curativas, mas também preventivas considerando o meio em que esse indivíduo está inserido (Westphal, 2001).

A participação da comunidade, como o próprio nome já descreve, ocorre através de representantes de várias entidades, tendo participação no processo de formulação e controle das políticas públicas (Westphal, 2001).

O SUS, para sua organização, apresenta alguns princípios que juntamente com as

políticas públicas auxiliam no seu funcionamento no qual a complementaridade do setor privado hoje é de fundamental importância e está definida na Constituição. Ela garante que quando houver insuficiência no setor público podem-se contratar serviços privados dando preferência às entidades sem fins lucrativos (hospitais filantrópicos e Santas Casas) (Westphal, 2001).

Zatta et al (2003) afirma que “o SUS é considerado o principal comprador de serviço das instituições filantrópicas hospitalares”.

Na proposta de reforma do aparelho estatal brasileiro, as organizações sociais são consideradas um instrumento de gestão estratégica na mudança necessária do padrão de gestão pública, com a possibilidade de se firmar um contrato de gestão entre as partes. Esse contrato permitiria a avaliação e o controle das metas acordadas, um dos requisitos fundamentais da reforma gerencial (Carneiro & Elias, 2006 p.916).

A coordenação de atores não estatais, estatais e as parcerias público – privado são exemplos básicos de Governança pública, onde por um período determinado são desenvolvidos produtos/serviços e onde os riscos, custos e benefícios são compartilhados (Secchi, 2009).

Para a administração pública através da gestão compartilhada, se faz necessário manter os princípios gerenciais típicos da iniciativa privada, evitando o excesso de burocracia, principalmente a imposta pela legislação licitatória. O poder Legislativo ainda não conseguiu modificá-la, pois se prendem a outros assuntos (Teixeira, 2010).

Há muitos impulsionadores para o movimento da Governança pública sendo o primeiro a diversidade e o dinamismo crescente da sociedade, e o segundo denúncia quando o Estado é incapaz de abordar problemas coletivos, afirmindo a necessidade de novas concepções de governança (Secchi, 2009).

É importante ressaltar que a “mágica” da reforma administrativa deve ser com cautela, uma vez que só ocorre a reforma quando a organização pública muda progressivamente suas práticas de gestão e culturas instituídas.

5 I A CONTRATUALIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE COM INSTITUIÇÕES FILANTRÓPICAS: CONTEXTO, LEGISLAÇÃO E ATUALIZAÇÕES

No decorrer dos anos a legislação foi sofrendo alterações como forma de monitoramento das ações de saúde prestadas pelas instituições filantrópicas, com incentivos em relação ao pagamento para complementar a tabela SUS de prestação de serviços.

A partir do ano de 2012, houve diversas mudanças impactantes na contratualização dos serviços de saúde, sendo elas:

ALTERAÇÃO LEGISLATIVA	MUDANÇA
LEI N° 12.101/2009 (LEI DA FILANTROPIA)	Amplia critérios para a certificação de filantropia e para prestação de serviços gratuitos, impactando a relação com o SUS. Ainda, trouxe exigências mais rígidas, como a obrigatoriedade de apresentar comprovações anuais de atendimento a pessoas carentes.
LEI COMPLEMENTAR N° 141/2012	Determina regras de recursos mínimos para serem aplicados nas ações e serviços públicos de saúde e reforça a necessidade do monitoramento e avaliação dos contratos com as instituições privadas e filantrópicas.
PORTARIA N° 3.410/2013	Regulamentação da contratualização dos hospitais filantrópicos no âmbito do SUS- Estabelece critérios claros para prestação de serviço e acompanhamento de metas pactuadas. Além disso, inclui mecanismos de avaliação de desempenho e reforça a transparéncia na execução dos contratos
LEI N° 13.019/2014	Estabelece novo regime jurídico para as parcerias entre a administração pública e as organizações do terceiro setor. Se aplica de forma complementar as filantrópicas e trouxe modificações no processo de celebração, execução e prestação de contas dos contratos, garantindo maior rigor e transparéncia
PORTARIA N° 1.034/2019	Atualização de diretrizes de contratualização no âmbito do SUS, promovendo maior alinhamento entre os serviços prestados pelas filantrópicas e necessidades locais de saúde.
LEI DE LICITAÇÕES E CONTRATOS (LEI N° 14.133/2021)	Altera critério para contratação de serviços, exigindo maior detalhamento nos processos de planejamento e formalização contratual.
RESOLUÇÃO N° 715 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS) DE 20 DE JULHO DE 2023	Apresenta 59 diretrizes estratégicas para orientar o Plano Nacional de Saúde e o Plano Plurianual (2024-2027), com prioridade de fortalecimento dos contratos com organizações sem fins lucrativos, assegurando alinhamento com os princípios do SUS.
RESOLUÇÃO N° 719 DO CNS DE 17 DE AGOSTO DE 2023	Consolida as propostas da 17ª Conferência Nacional de Saúde, enfatizando a necessidade de parcerias mais dinâmicas e eficientes com entidades privadas.

Quadro 1- Atualização das legislações de contratualização dos serviços em saúde

Fonte: Elaborada pelos autores (2024).

Sendo assim, as mudanças reforçam a necessidade de gestão qualificada, planejamento estratégico e transparéncia entre o SUS e as instituições filantrópicas, pois as filantrópicas desempenham um papel crucial nas regiões onde o SUS possui limitações de atuação.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu o conhecimento da relação entre um hospital filantrópico e a gestão pública dos serviços de saúde.

A abordagem histórica desta instituição permitiu o esclarecimento sobre a dificuldade encontrada pelos gestores na alteração do perfil gerencial uma vez que os valores da caridade, benemerência que eram teorizados pela igreja católica, continuam fortes.

Devido ao perfil de atendimento, que historicamente foi construído, verifica-se que esse é um dos fatores determinantes para a difícil situação financeira encontrada o que ainda culmina em um número de atendimento muito maior do que é preconizado para essa instituição.

Essa situação ainda é agravada por outra particularidade, pois é um hospital de ensino fazendo com que os custos operacionais sejam ainda mais altos, além da responsabilidade com as atividades acadêmicas, tornando mais difícil a implementação de medidas gerenciais na redução dos custos e otimização na aplicação da receita.

Hoje a maior fonte de renda deste hospital provém da relação contratual que o mesmo mantém nas esferas estadual e federal através de atendimentos aos pacientes do SUS e por sua inserção no Programa de reestruturação dos hospitais de ensino, também conhecido como Contratualização.

Com este programa configura-se a relação de parceria com a instituição filantrópica e o Estado. Verifica-se que há questionamentos e conflitos nessa relação que podem ser atribuídos a imagem limitada dessas organizações quanto à sua capacidade de resposta de forma efetiva ao agente financiador e regulador dos processos. Em contrapartida, as instituições mesmo sabendo de suas limitações precisam vender e aumentar a oferta de serviços como forma de sobrevivência uma vez que esta é a sua principal forma de financiamento.

Nesta perspectiva, a discussão das políticas públicas ganha relevância por seu caráter de mediação entre as demandas sociais e as formas como são incorporadas e processadas pelo aparato governamental. É válido ressaltar que a inclusão das instituições filantrópicas nesse cenário não exclui o papel do Estado na implementação e execução de políticas públicas sendo estas apenas participantes no processo.

REFERÊNCIAS

Andrade, M. N. A Roda dos expostos, excluídos, enjeitados e/ou abandonados. **Museu da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo**, 2010.

Anjos, B. D. M; et al. **História da Enfermagem na Santa Casa de Misericórdia de Vitória**. 2005. Trabalho conclusão de curso (Graduação) – Escola de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, 2005.

Araujo Neto, J. A. C. **A Concepção Hegeliana de Estado para o Contexto Político Atual da América Latina.** Amerindia, v. 3, n.1, 2007. Disponível em <<http://www.amerindia.ufc.br/articulos/pdf3/Aldo.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2012.

Barreira, I. A. F. Cidadania ou Filantropia? As experiências de combate às desigualdades sociais. **Revista Pós Ciências Sociais**, São Luís, v. 3, n. 5, p. 59-78, Jan./Jul. 2006.

Barros, F. P. C. **A Municipalização da saúde no Brasil: avanços e desafios para as Santas Casas.** Conferência Nacional de Saúde On-Line. Ago. 1998.

Biblioteca Virtual Em Saúde. **Informação para a tomada de decisão.** 2009.

Bonichena, W. 1966 - **Devoção e Caridade:** as irmandades religiosas na cidade de Vitória - ES. Vitória: Multiplicidade, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. **Programa de Reestruturação e Contratualização dos Hospitais Filantrópicos no Sistema único de Saúde. Portaria GM/MS n. 1.721**, de 21.9.2005, Brasília, 2005.

Brasil. CONASS. **Programa de Reestruturação e Contratualização dos Hospitais Filantrópicos no Sistema único de Saúde.** Nota Técnica n. 18/ 2005. Brasília, ago. 2005.

Carneiro Junior, Nivaldo; Elias, Paulo Eduardo. Controle público e eqüidade no acesso a hospitais sob gestão pública não estatal. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 914-920, 2006.

Carneiro, J. N. **O Setor público não estatal: as organizações sociais como possibilidades e limites na gestão pública da saúde.** Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.

Claro, I. B. **Gestão comunitária: estudo de uma nova articulação estado/sociedade civil no parque proletário de Vigário Geral.** [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2002. 110 p.

Cohn, A. et al. **A saúde como direito e como serviço.** Edison Nunes, Pedro Jacobi, Úrsula S. Karsch; Amélia Cohn. - 3^a Ed.- São Paulo: Cortez, 2002.

Cohn, Amélia; Elias, Paulo Eduardo Mangeon. Eqüidade e reformas na saúde nos anos 90. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. S173-S180, 2002.

Costa, S. F.; **O Serviço Social e o Terceiro Setor.** 2012

Dallari, D. A. **Elementos de teoria geral do estado.** 25 ed. São Paulo: Saraiva, 2005.

Depizzol, E. S; Pontes, M. T; Lucena, V. R. **Avaliação da dor na criança hospitalizada.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Escola de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, 2008.

Escorsim, S. M. A Filantropia no Brasil: entre a caridade e a política da assistência social. **Revista Espaço Acadêmico**, n. 86, jul. 2008.

Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde – SES. **Portaria nº 096- R** de 15 de julho de 2009. Diário Oficial dos Poderes do Estado. Jul. 2009.

Falconer, A.P. **A promessa do Terceiro Setor: um estudo sobre a construção do papel das organizações sem fins lucrativos e do seu campo de gestão.** Centro de estudos em Administração do terceiro setor. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

Ferrarezi, E. **O novo marco legal do terceiro setor no Brasil.** Texto para o III Encuentro de La Red Latinoamericana y Del Caribe de La Sociedad Internacional de Investigación Del Tercer Sector (ISTR) – Perspectivas Latinoamericanas sobre El Tercer Sector- Buenos Aires, Argentina 12-15 set., 2001.

Fischer, R. M; Falconer, A.P. Desafios da parceria governo e terceiro setor. **Revista de Administração**, São Paulo, v.33,n.1, p.12-19, jan.-mar. 1998.

Geovanini, T; et al. **História da Enfermagem, Versões e Interpretações**, 2^oed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

Gonzaga, L. S., 2004. **Memórias de economia**. Edición electrônica.

Kisil, M. Uma nova Filantropia na sociedade brasileira: o investimento social privado. **Instituto para o Desenvolvimento do Investimento Social**, 2006.

Machado, Marina Amaral de Ávila et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista de saude publica**, v. 45, p. 590-598, 2011.

Monello, S.R. **Entidades Beneficentes: Assistência Social, Imunidade e Direito Adquirido**. 2^a Ed., Paraná: Juruá, 2008.

Montaño, C. **Terceiro Setor e questão social: crítica ao padrão emergente da intervenção social**. 3^a Ed. São Paulo: Cortez, 2005.

Pontes, Alexandra Carvalho; Leitão, Ilse Maria Tigre Arruda; Ramos, Islane Costa. Comunicação terapêutica em Enfermagem: instrumento essencial do cuidado. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 61, p. 312-318, 2008.

Portela, M. C. et al. **Caracterização assistencial de hospitais filantrópicos no Brasil**. Revista Saúde Pública, 38 (6): 811-8, 2004

Rios, D. R. **Minidicionário escolar da língua portuguesa** / Dermival Ribeiro Rios. – São Paulo: DCL, 2009.

Rios, Izabel Cristina. Humanização: a essência da ação técnica e ética nas práticas de saúde. **Revista brasileira de educação médica**, v. 33, p. 253-261, 2009.

Sanglard, G. **Filantrópia e assistencialismo no Brasil**. História, Ciência e Saúde- Manguinhos, Rio de Janeiro. v. 10(3): 1095-1098, set- dez. 2003.

SANTA CASA DE VITÓRIA. **Santa Casa de Vitória**. Disponível em: <https://santacasavitoria.org/>. Acesso em: 2 dez. 2024.

Schwab, A.; Freire, M. A. **A Irmandade e a Santa Casa da Misericórdia do Espírito Santo**. v. 2. Vitória: Arquivo Público Estadual, 1979.

Secchi, L. Modelos organizacionais e reformas da administração pública. **Revista de Administração Pública**. Rio de Janeiro, 43(2), p.347-69, mar./abr. 2009.

Tcherniacowski, D. S.O.S Hospitais Filantrópicos. **Revista Filantropia**. São Paulo. Ed. 14; set.- out. 2004.

Teixeira, J.; **O terceiro setor e a gestão da saúde pública**. 2010.

Westphal, James D.; Fredrickson, James W. Quem direciona a mudança estratégica? Experiência do diretor, seleção de novos CEOs e mudança na estratégia corporativa. **Strategic Management Journal**, v. 22, n. 12, p. 1113-1137, 2001.

Zanon, U. **Qualidade da Assistência Médico-Hospitalar** – Conceito, Avaliação e Discussão dos Indicadores de Qualidade, Rio de Janeiro: Medsi, 2001

ZATTA, F.N et al. **Filantropia: Um Estudo de caso numa instituição Hospitalar Brasileira**. FUCAPE-Fundação Instituto Capixaba de Pesquisas em Contabilidade, Economia e Finanças, 2002.

CAPÍTULO 2

PANORAMA DOS FATORES RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DO ÓBITO FETAL: REVISÃO INTEGRATIVA

Data de submissão: 03/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Vanessa Aparecida Gasparin

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó – Santa Catarina
<https://orcid.org/0000-0002-4266-3668>

Valentina Duffeck

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó – Santa Catarina
<https://orcid.org/0009-0004-9497-6764>

Maria Lúcia Miranda

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó – Santa Catarina
<https://orcid.org/0000-0002-4793-0411>

Heloisa Carvalho

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó – Santa Catarina
<https://orcid.org/0000-0002-3122-4141>

Lucimare Ferraz

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó – Santa Catarina
<https://orcid.org/0000-0002-2487-8614>

RESUMO: Objetivo:

Analisar os fatores de risco relacionados à ocorrência do óbito fetal. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, buscando responder à pergunta de pesquisa: Quais os fatores de risco relacionados à ocorrência do óbito fetal?.

A coleta de dados foi realizada em dezembro de 2021, por meio de buscas em quatro bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Web of Science*, *Scopus* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Resultados: A busca inicial resultou em 1.635 publicações e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, 166 estudos compuseram o *corpus* final. Os fatores de risco foram categorizados em quatro classes: fatores socioeconômicos; condições prévias; condições do feto; e condições da gestação atual. **Conclusão:** as categorias elencadas endossam que os fatores de risco podem advir de diferentes fontes para além de patologias, e ainda considerando os contextos ocorridos, podem ser passíveis de prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde da Mulher; Gravidez; Morte Fetal; Fatores de risco.

OVERVIEW OF FACTORS RELATED TO THE OCCURRENCE OF FETAL DEATH: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: **Objective:** To analyze the risk factors related to the occurrence of fetal death.

Method: This is an integrative literature review, seeking to answer the research question: What are the risk factors related to the occurrence of fetal death?. Data collection was carried out in December 2021, through searches in four electronic databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Web of Science, Scopus, and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). **Results:** The initial search resulted in 1,635 publications and, after applying the eligibility criteria, 166 studies comprised the final corpus. Risk factors were categorized into four classes: socioeconomic factors; previous conditions; fetal conditions; and conditions of the current pregnancy. **Conclusion:** the listed categories endorse that risk factors can come from different sources besides pathologies, and even considering the contexts that occurred, they can be prevented.

KEYWORDS: Women's Health; Pregnancy; Fetal Death; Risk factors; Review.

INTRODUÇÃO

A assistência obstétrica compreende os cuidados direcionados às mulheres durante a gestação, perpassando pelo parto até o puerpério. Quando qualificada, apresenta impacto direto na redução dos agravos e desfechos inoportunos no ciclo gravídico-puerperal.

No tocante a piores desfechos na assistência obstétrica, o óbito ganha destaque, seja ele materno ou fetal. Para fins de definição, o óbito fetal é definido como “a morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, com peso ao nascer igual ou superior a 500 gramas” (BRASIL, 2010).

A taxa de óbitos fetais reflete o estado de saúde da mulher, além de ser um importante indicador da qualidade e acessibilidade aos cuidados primários de saúde ofertados à gestante (BERNIS *et al.*, 2016; BARROS; AQUINO; SOUZA, 2019) Dados apontam que no mundo a taxa de óbitos fetais variou de 12,5 a 13,9 entre 2000 e 2016; no Brasil, esteve entre 4,9 a 5,8 por mil nascimentos no mesmo período (WANG *et al.*, 2017). Apesar de representar uma redução quando comparada a décadas passadas, essa diminuição ocorre em um contexto de aumento no número de nascidos vivos em todo o mundo, que passou de 114,1 milhões em 1970 para 128,8 milhões em 2016 (WANG *et al.*, 2017).

A preocupação com taxas de mortalidade é uma constante na sociedade. Alguns compromissos a nível mundial vêm sendo colocados a fim de reduzir esses percentuais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) em parceria com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), propõe acabar com os óbitos fetais evitáveis, estabelecendo uma meta global de 8 óbitos por mil nascimentos totais em 2035, para que isso se torne possível é necessário que cada país não ultrapasse o teto de 10 óbitos fetais (WHO, 2014).

Contudo, para que haja a possibilidade de atingir tal meta, faz-se necessário reconhecer os fatores que colocam as gestantes em situações de vulnerabilidade ao óbito

fetal. Dessa forma, o presente estudo visa analisar os fatores de risco relacionados à ocorrência do óbito fetal.

MÉTODO

A fim de alcançar o objetivo proposto, empregou-se a revisão integrativa da literatura seguindo o método proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2008), o qual abrange seis etapas: elaboração da pergunta norteadora; escolha dos critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos selecionados; categorização dos estudos; análise e interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento e apresentação da revisão.

A pergunta de pesquisa foi organizada conforme os elementos da estratégia PICO (STONE, 2002). A população refere-se a gestantes (P); a área de interesse, os fatores de risco (I), não houve grupo comparação (C) e o desfecho refere-se à ocorrência do óbito fetal (O). Dessa forma, a pergunta de pesquisa configurou-se: Qual é a produção de conhecimento sobre os principais fatores de risco relacionados à ocorrência do óbito fetal?

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos com base na questão de revisão. Assim, foram incluídos estudos primários; publicados em português, espanhol e inglês; nos quais o tema da questão norteadora fosse contemplado e que estivessem disponíveis na íntegra *online* e gratuitos. Os estudos excluídos foram cartas, editoriais, opinião de especialistas, revisões de literatura, resumos de conferências, dissertações, teses, trabalhos de conclusão de cursos, estudos reflexivos, relatos de experiência e capítulos de livros.

Para a busca das publicações, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e seus respectivos sinônimos, bem como os *Medical Subject Headings* (MeSH) correspondentes: “*Natimorto OR Morte fetal OR Stillbirth OR Fetal Death AND Fatores de Risco OR Risk Factors AND Gestantes OR Gravidez OR Pregnant Women OR Pregnancy*”. A utilização dos operadores booleanos “[AND]” e “[OR]” permitiu a realização da busca avançada.

A coleta de dados foi realizada em dezembro de 2021, por meio da busca em quatro bases de dados eletrônicas, a saber: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Web of Science*, *Scopus* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Para a organização, extração e análise dos dados foi confeccionada uma tabela contendo as informações: autor e ano, título do artigo, objetivo, delineamento, população e local, coleta de dados e fatores de risco identificados pelo estudo. Os dados foram analisados descritivamente e o estudo não foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa por se tratar de dados de livre acesso.

RESULTADOS

A pesquisa inicial realizada por meio do cruzamento dos descritores nas bases selecionadas resultou em 1.635 publicações. Após a exclusão por duplicidade, 1.549 seguiram para a próxima etapa de seleção. A leitura dos títulos e resumos excluiu 979 estudos, ficando para leitura na íntegra 570. Destes, 166 artigos responderam à questão norteadora desta revisão e assim, compuseram o *corpus* final do estudo (Figura 1).

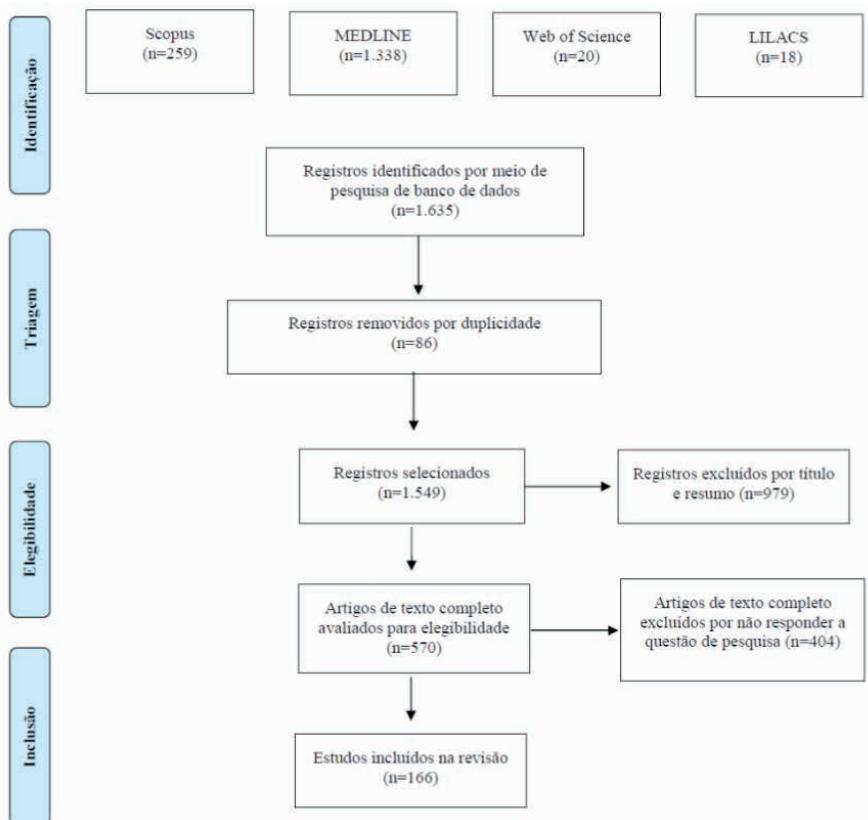


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de artigos da revisão. Chapecó/SC, 2022.

Fonte: autoria própria (2022).

No que compete ao perfil das publicações incluídas, 58,4% foram publicadas nos últimos cinco anos, demonstrando o crescente interesse pela área em estudo. O continente que mais agregou publicações foi o Europeu, com 25,8% dos estudos.

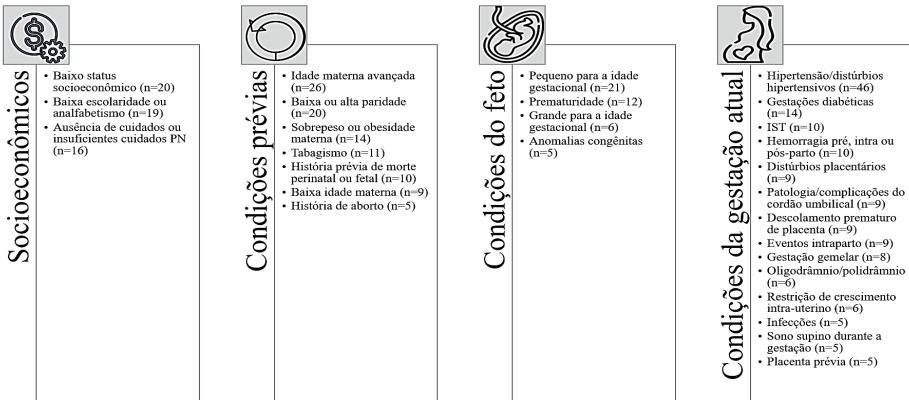
A abordagem prevalente de forma igualitária foram os estudos transversais e de coorte, com 30,7% e a maioria dos dados contidos nos estudos foram coletados em registros, prontuários ou banco de dados (76,5%), como apresentado na Tabela 1.

Variável	n	%
Ano de publicação		
Até 2016	69	41,6
2017 a 2021	97	58,4
Continente do estudo		
Europa	42	25,4
África	39	23,5
Ásia	38	22,9
América	31	18,5
Oceania	7	4,3
Múltiplos	9	5,4
Abordagem do estudo		
Transversal	51	30,7
Coorte	51	30,7
Caso controle	46	27,8
Outros	18	10,8
Coleta de dados		
Registros, prontuários ou banco de dados	126	75,9
Em campo	25	15,0
Análise de placenta	2	1,2
Mais de uma forma	13	7,9

Tabela 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão. Chapecó/SC, 2022.

Fonte: autoria própria (2022).

A figura 2 apresenta os fatores de risco identificados pelos estudos. Salienta-se que aqueles que apareceram em menos de cinco estudos não foram apresentados nesta revisão. Ainda, trata-se de uma opção das autoras integrar os fatores de risco convergentes, dessa forma não será apresentado de forma tabular os 166 estudos incluídos.



* Contabilizado o nº de estudos que trouxeram esse fator de risco, sendo que o mesmo estudo pode apresentar múltiplos.

Figura 2 - Representação gráfica dos fatores de risco relacionados ao óbito fetal. Chapecó/SC, 2022.

Fonte: autoria própria (2022).

DISCUSSÃO

A presente discussão foi dividida levando em consideração as categorias elencadas nos resultados. Por opção das autoras, serão discutidos somente os fatores de risco que apresentaram maior frequência.

Fatores de risco socioeconômicos

Entre os fatores de risco encontrados para o óbito fetal, é notória a influência das condições socioeconômicas menos favoráveis. O artigo de Zeitlin *et al.*, (2016), analisou 13 países europeus e propôs que as desigualdades sociais enfatizam os determinantes de risco de natimortalidade e estão correlacionadas com a qualidade do estado de saúde dos pais, comportamentos e conhecimentos a respeito dos cuidados e precauções requisitados em uma gestação.

A desvantagem social categoriza-se como expressivo fator contribuinte para o óbito fetal, especialmente quando associada a baixa escolaridade ou analfabetismo materno, mulheres imigrantes, mulheres de origem africana, estado civil materno solteiro, residência em domicílios mais humildes e residência rural (AFSHAN, NARJIS, MAZHAR, 2019; ZEITLIN *et al.*, 2016; ALTIJANI *et al.*, 2018; LUQUE-FERNÁNDEZ *et al.*, 2012; HIRST *et al.*, 2016; YAYA *et al.*, 2014).

Além disso, mulheres que vivem em situações de vulnerabilidade social e permeiam situações como o desemprego, abuso doméstico, exposição às drogas e estresse psicológico, apresentam um risco aumentado de natimorto, em comparação com aquelas

que contemplam um maior status socioeconômico. Fato que pode ser explicado devido à falta de oportunidade de escolha em relação aos cuidados, discriminação, dificuldade com acessibilidade, compreensão e confiabilidade da informação (HEAZELL *et al.*, 2020).

A baixa escolaridade também se apresenta como importante fator de risco para natimortalidade (KC *et al.*, 2016; LEMA *et al.*, 2020; TESEMA *et al.*, 2021; HENRY *et al.*, 2021). Mães com três anos ou menos de escolaridade; mães com cinco anos ou menos de escolaridade; mães que apresentam apenas ensino médio ou fundamental e mães analfabetas, demonstram risco mais expressivo para natimorto, segundo estudos (TRINDADE *et al.*, 2011; KC *et al.*, 2015; ZEITLIN *et al.*, 2016; WOREDE; DAGNEW, 2019; YAYA *et al.*, 2014; ALTIJANI *et al.*, 2018).

O estudo de Luque-Fernández *et al.*, (2012), demonstra que o nível mais baixo de escolaridade materna está relacionado a um risco dobrado de óbito fetal, sendo responsável por 53,0% dos natimortos no grupo de mulheres estudado. A baixa escolaridade pode comprometer a aquisição e a compreensão de informações importantes sobre o assistencialismo, implicando em distintos níveis de acesso aos cuidados pré-natal e perinatal, que influenciam nos seguimentos e desfechos das gestações (SERRA *et al.*, 2022).

A ausência ou insuficiência de cuidados durante o pré-natal, também predispõe a ocorrência de óbitos fetais (ADANE *et al.*, 2014; MCCLURE *et al.*, 2011; KC *et al.*, 2016). Consultas de pré-natal incompletas e ineficientes, horários reduzidos de rotinas de pré-natal; falha nos encaminhamentos de pacientes ao alto risco; partos realizados por médicos em comparação com os efetuados por enfermeiras e parteiras tradicionais; parto sem atendimento qualificado; falta de monitoração cardíaca fetal e ausência do uso do partograma foram citados como exemplos de ausência de medidas de cuidado (LAVIN; PATTISON, 2017; BJERREGAARD-ANTERSEN *et al.*, 2018; MCCLURE *et al.*, 2011; MCCLURE *et al.*, 2015; KC *et al.*, 2016).

O pré-natal deve ser programado em função dos períodos gestacionais que determinam maior risco materno e perinatal. As consultas devem ser intercaladas entre médico e enfermeiro, sendo estas mensais até a 28^a semana, quinzenais entre 28^a e 36^a semanas e semanais no termo (BRASIL, 2012).

Para reduzir morbimortalidade materno-infantil, torna-se necessário a identificação precoce dos fatores de risco gestacional, o qual deve ser realizada por uma equipe qualificada que favoreça o acolhimento e cuidado integral a usuária. O encaminhamento de uma gestante com determinado fator de risco é de responsabilidade da unidade básica, a qual deve direcionar a paciente conforme o risco apresentado, para o pré-natal de alto risco e/ou à emergência obstétrica (BRASIL, 2012).

Por conseguinte, devido a interferência dos cuidados maternos no desfecho da gestação, Heazell *et al.* (2020) e Newtonraj *et al.* (2017) afirmam que melhores cuidados pré e intranatais são necessários e quando aprimorados podem ser capazes de reduzir parte

do risco aumentado de natimortos. Uma vez que as consultas de pré-natal proporcionam a disseminação de informações, alertas de risco, práticas de saúde e diversas instruções importante para o período gestacional e puerpério (SERRA *et al.*, 2022).

Fatores de risco relacionados às condições prévias

Entre os fatores de risco relacionados a condições prévias, o que ganha maior destaque é o óbito fetal relacionado à idade materna avançada. O artigo de Donoso *et al.*, (2014) que buscou analisar as taxas de mortalidade materna, fetal neonatal e infantil de acordo com a faixa etária materna, evidenciou que o risco de morte fetal duplica na faixa etária de 40-44 anos e quadruplica entre 45-49 anos, quando comparada com menores idades maternas. Outrossim, Kortekaas *et al.* (2020) concorda que gravidez com idade materna avançada não só aumenta o risco de desfechos fetais como também aumenta o risco de desfechos maternos compostos.

Quando observamos o aumento do risco de óbito fetal para baixa ou alta paridade, alguns estudos divergem. Para Gordon *et al.* (2013), a nuliparidade acompanha a maior chance para óbito fetal, em contrapartida, Kujala *et al.* (2017) relata que os nascimentos múltiplos apresentam um risco significativamente maior de natimortos e morte neonatal. Trata-se de um fator de risco controverso, principalmente se analisado isoladamente.

Dos fatores de riscos potencialmente modificáveis, a obesidade ou sobrepeso materno acrescenta um risco significativo para óbito fetal e aumenta em concordância com a elevação do IMC (IMC 30-34,9 = IC 1,4; IMC > 35 = IC 1,6) (GARDOSI *et al.*, 2013), por estarem diretamente ligados ao sedentarismo e a doenças pré-existentes, proporcionam na gravidez risco aumentado de hipertensão e diabetes (YERLIKAYA *et al.*, 2016), devido a alterações deletérias no metabolismo de lipídios e aumento da resistência à insulina (PERREAUPT; LAFERRÈRE, 2023).

Ademais, um estudo de coorte nacional realizado na Dinamarca, comprovou a relação entre o tabagismo materno durante a gravidez e o aumento do risco de morte neonatal, relatando que a prevalência de natimortos foi maior entre as mães que fumavam do que entre as mães que não eram tabagistas, sendo o aumento do risco proporcional ao número de cigarros fumados por dia (BJORNHOLT *et al.*, 2016). Os efeitos patofisiológicos do fumo na gravidez incluem baixa oxigenação fetal, exposição a toxinas com alterações no DNA e desenvolvimento fetal alterado (RODRIGUEZ *et al.*, 2023).

Para mais, destaca-se que o risco de um natimorto em mulheres com histórico de natimortos é aumentado, em comparação com aquelas sem esse histórico (HAJIPOUR *et al.*, 2019), podendo chegar a um risco até 10 vezes maior em uma nova gestação (MAGHSOUDLOU *et al.*, 2015). Ainda não é possível confirmar o mecanismo patológico que aumenta o risco de natimorto em gestações com relato prévio, mas estudos relatam que vasculopatias, infecções e inflamações não diagnosticadas anteriormente podem ser a

etiologia comum (GETAHUN *et al.*, 2009).

Fatores de risco relacionados às condições do feto

No que tange ao risco relacionado as condições do feto, as gestações com fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) foram associadas a um risco de 3 a 4 vezes maior de natimortos em comparação com as gestações com peso adequado para a idade gestacional (AIG) (BUKOWSKI *et al.*, 2014), tendo variadas etiologias predisponentes, como pré-eclâmpsia, anormalidades genéticas, distúrbios placentários, além de predomínio de causas obstrutivas (ZHU, 2021).

O óbito fetal decorrente de malformações congênitas também é expressivo. No estado de Pernambuco, no período de 1993 a 2003 foram registrados 989 óbitos fetais por essa causa, resultando em um coeficiente de mortalidade de 0,57 (ARRUDA; AMORIM; SOUZA, 2008).

Além deste, a prematuridade também se mostrou associada, condições que podem estar intimamente ligadas e resultantes de intercorrências que acometem a gestação ou hábitos de vida predisponentes. Dessa forma, essas condições são resultantes de outros fatores e não devem ser analisadas isoladamente, uma vez que podem ser desfechos de condições prévias ou da gestação atual, incluindo patologias da gestante e da placenta.

Fatores de risco relacionados às condições da gestação atual

É significativo que os fatores relacionados às condições da gestação atual sejam a grande maioria dos fatores de risco para o óbito fetal. A presença de patologias específicas da gestação ou adquiridas nesse período também se apresentam como importantes fatores de risco para a ocorrência de óbitos fetais.

Nesse cenário os distúrbios hipertensivos ganham destaque, não só pela frequência, mas principalmente pelos maus desfechos acarretados. Dados demonstram que o maior número de natimortos está diretamente relacionado ao aumento clínico de hipertensão e sobrepeso, resultando em gestantes hipertensas com pré-eclâmpsia, com ou sem características graves e gestantes com eclampsia (GWAKO *et al.*, 2021).

A hipertensão gestacional está intimamente ligada não somente ao óbito fetal, mas também com a morbidade materna e neonatal, sendo a principal causa de mortalidade materna. Nesse sentido, a detecção precoce é vital para o tratamento eficaz e gestão dos distúrbios hipertensivos (NDWIGA *et al.*, 2020).

Tal qual os distúrbios hipertensivos, a presença de diabetes gestacional também se apresenta como fator de risco. Trata-se de uma das principais patologias relacionadas a gestação, uma vez que a gravidez está associada à resistência à insulina e hiperinsulinemia, que podem predispor ao desenvolvimento da diabetes. Essa patologia gestacional é definida

como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez (ALFADHLI, 2015). Sabe-se também que a idade materna avançada e o índice massa corporal (IMC) elevado estão fortemente relacionados com a diabetes gestacional, que por sua vez pode proporcionar o trabalho de parto prematuro (BAWAH *et al.*, 2019).

Outrossim, as Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) têm crescido exponencialmente nos últimos anos, especialmente a sífilis, sendo um dos principais contribuintes para a morbidade, mortalidade e resultados obstétricos adversos do recém-nascido; especialmente no contexto de gestantes com altos títulos de anticorpos não treponêmicos, ou seja, aquelas que não fazem o tratamento correto (HU *et al.*, 2020).

No que tange a ocorrência de hemorragias, estas também podem predispor a ocorrência do óbito fetal, principalmente se não diagnosticadas em tempo hábil para sua resolução. Durante a gestação, conforme Sharma *et al.* (2019), podem se manifestar com descolamento prematuro de placenta, placenta prévias, dentre outras; embora o descolamento de placenta seja imprevisível, são conhecidos como fatores de risco tabagismo, hipertensão, trombofilia, idade materna avançada e trauma, o que pode ajudar a identificar as mulheres que exigem mais monitoramento durante a gravidez e o parto. Os autores também trazem que o diagnóstico e o manejo da placenta prévia podem ser melhorados com a disponibilidade de ultrassonografia como parte dos cuidados pré-natais de rotina (SHARMA *et al.*, 2019).

Vale salientar, que apesar dos fatores de risco apresentados por essa revisão estarem divididos por categorias, muitos deles estão intrinsecamente relacionados e são o gatilho para uma cascata de eventos que podem culminar na ocorrência do óbito fetal.

CONCLUSÃO

A presente revisão explanou os inúmeros fatores de risco relacionados à ocorrência do óbito fetal, descritos na literatura. Endossou ainda que estes podem advir de diferentes fontes não somente vinculadas a patologias, sendo passíveis de prevenção a partir de mudanças nos hábitos de vida, assistência qualificada com rastreamento, encaminhamentos e tratamento em tempo hábil, a fim de evitar desfechos indesejáveis.

Dessa forma, estende sua dimensão à esfera materno-fetal, consolidando também informações relevantes quanto a hábitos de vida populacional, condições de saúde, acesso a serviços e políticas públicas. Estas abrangem diversos aspectos individuais, sociais e também circunstanciais, os quais levam ao aumento do risco do desfecho de óbito fetal na gestação e incitam reflexões voltadas ao seu combate por diferentes esferas.

Ressalta-se que as evidências integradas aqui devem ser analisadas com cautela, uma vez que não foi analisado a força de evidência dos estudos incluídos. Ainda, aponta-se como limitação a inclusão de estudos disponíveis *online* gratuitamente, fato que pode ter privado o acesso a informações adicionais.

REFERÊNCIAS

- ADANE, Akilew Awoke *et al.* Adverse birth outcomes among deliveries at Gondar University hospital, Northwest Ethiopia. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 14, p. 1-8, 2014.
- AFSHAN, Kiran; NARJIS, Ghulam; QAYYUM, Mazhar. Risk factors and causes of stillbirths among pregnant women in Pakistan. **African health sciences**, v. 19, n. 1, p. 1507-1516, 2019.
- ALFADHLI, Eman M. Gestational diabetes mellitus. **Saudi medical journal**, v. 36, n. 4, p. 399, 2015.
- ALTIJANI, Noon *et al.* Stillbirth among women in nine states in India: rate and risk factors in study of 886,505 women from the annual health survey. **BMJ open**, v. 8, n. 11, p. 1-13, 2018.
- ARRUDA, Tarciana Albuquerque Marenga de; AMORIM, Melania Maria Ramos de; SOUZA, Alex Sandro Rolland. Mortalidade determinada por anomalias congênitas em Pernambuco, Brasil, de 1993 a 2003. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 54, n. 2, p. 122-126, abr. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000200013>.
- BARROS, Patrícia de Sá; AQUINO, Érika Carvalho de; SOUZA, Marta Rovere de. Mortalidade fetal e os desafios para a atenção à saúde da mulher no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, 12, 2019. <https://doi.org/10.11606/s15188787.2019053000714>.
- BAWAH, Ahmed Tijani *et al.* Gestational diabetes mellitus and obstetric outcomes in a Ghanaian community. **Pan African Medical Journal**, v. 32, n. 1, 2019.
- BERNIS, Luc de *et al.* Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. **The Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 703-716, fev. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00954-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00954-x).
- BJERREGAARD-ANDERSEN, Morten *et al.* Stillbirths in urban Guinea-Bissau: A hospital-and community-based study. **PLoS One**, v. 13, n. 5, p. e0197680, 2018.
- BJORNHOLT, Sarah *et al.* Maternal smoking during pregnancy and risk of stillbirth: results from a nationwide Danish register-based cohort study. **Acta Obstetricia et Ginecologica Scandinavica**, v. 95, n. 11, p. 1305-1312, ago 2016. <https://doi.org/10.1111/aogs.13011>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de atenção básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 316, 2012.
- BRASIL. Portaria nº 72, de 11 de janeiro de 2010. Estabelece que a vigilância do óbito infantil e fetal é obrigatória nos serviços de saúde (públicos e privados) que integram o Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BUKOWSKI, Radek *et al.* Fetal Growth and Risk of Stillbirth: A Population-Based Case-Control Study. **PLOS Medicine**, v. 11, n. 4, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001633>
- DONOSO, Enrique *et al.* La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. **Rev. méd. Chile**, v. 142, n. 2, p. 168-174, fev. 2014. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000200004>.
- GARDOSI, Jason *et al.* Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. **BMJ**, v. 346, jan 2013. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>

GETAHUN, Darios *et al.* The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. **Meeting Paper Smfm Paper**, v. 201, n. 4, oct 2009.

GORDON, Adriane *et al.* Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales Australia: A population based study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 13, n. 12, jan 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-12>.

GWAKO, George N. *et al.* Association between obstetric and medical risk factors and stillbirths in a low-income urban setting. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 154, n. 2, p. 331-336, 2021.

HAJIPOUR, Mahmoud *et al.* The Pre-Pregnancy Risk Factors of Stillbirth in Pregnant Iranian Women: A Population-Based Case-Control Study. **Health Scope**, v. 8, n. 3, ago 2019. <https://doi.org/10.5812/jhealthscope.64034>.

HEAZELL, Alexander EP *et al.* Associations between social and behavioural factors and the risk of late stillbirth—findings from the Midland and North of England Stillbirth case-control study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 128, n. 4, p. 704-713, 2020.

HENRY, Carrie J. *et al.* Racial disparities in stillbirth risk factors among non-Hispanic Black women and non-Hispanic White women in the United States. **MCN. The American journal of maternal child nursing**, v. 46, n. 6, p. 352, 2021.

HIRST, J. E. *et al.* The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 125, n. 9, p. 1145-1153, 2016.

HU, Fang *et al.* The effect of different treatment regimens and multiple risk factors on adverse pregnancy outcomes among Syphilis-Seropositive women in Guangzhou: a retrospective cohort study. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

KC, Ashish *et al.* Incidence of intrapartum stillbirth and associated risk factors in tertiary care setting of Nepal: a case-control study. **Reproductive health**, v. 13, p. 1-11, 2016.

KC, Ashish *et al.* Risk factors for antepartum stillbirth: a case-control study in Nepal. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, p. 1-10, 2015.

KORTEKAAS, Joep *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. **Acta obstet gynecol Scand**, v. 99, n. 8, p. 1022-1030. <https://doi.org/10.1111/aogs.13828>

KUJALA, Sanni *et al.* Trends and risk factors of stillbirths and neonatal deaths in Eastern Uganda (1982-2011): a cross-sectional, population-based study. **Trop Med Int Health**, v. 22, n. 1, p. 63-73, jan 2017.

LAVIN, Tina; PATTINSON, Robert Clive. Does antenatal care timing influence stillbirth risk in the third trimester? A secondary analysis of perinatal death audit data in South Africa. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 125, n. 2, p. 140-147, 2017.

LEMA, Godwin *et al.* Placental pathology and maternal factors associated with stillbirth: An institutional based case-control study in Northern Tanzania. **Plos one**, v. 15, n. 12, p. 1-14, 2020.

LIU, Li-Chun *et al.* Analysis of intrauterine fetal demise—A hospital-based study in Taiwan over a decade. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 52, n. 4, p. 546-550, 2013.

LUQUE-FERNANDEZ, Miguel Angel *et al.* Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007–08. **The European Journal of Public Health**, v. 22, n. 4, p. 524-529, 2012.

MAGHSOUDLOU, Siavash *et al.* Consanguineous marriage, prepregnancy maternal characteristics and stillbirth risk: a population-based case-control study. **Acta obstet gynecol Scand**, v. 94, n. 10, out 2015.

MCCLURE, ELIZABETH M. *et al.* Epidemiology of stillbirth in low-middle income countries: A Global Network Study. **Acta obstet gynecol Scand**, v. 90, n. 12, p. 1379-1385, 2011.

MCCLURE, Elizabeth M. *et al.* Stillbirth rates in low-middle income countries 2010-2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. **Reproductive health**, v. 12, p. 1-8, 2015.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

NDWIGA, Charity *et al.* Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: A retrospective cohort study. **Plos one**, v. 15, n. 6, p. e0233323, 2020.

NEWTONRAJ, Ariarathinam *et al.* Level, causes, and risk factors of stillbirth: a population-based case control study from Chandigarh, India. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

PWEWAULT, Leigh; LAFERRÈRE, Blandine. Overweight and obesity in adults: Health consequences. **UpToDate**, abr 2023.

RODRIGUEZ, Diana *et al.* Cigarette and Tobacco products in pregnancy: Impact on pregnancy and the neonate. **UpToDate**, mar 2023.

SERRA, Sara Costa *et al.* Fatores associados à mortalidade perinatal em uma capital do Nordeste brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1513-1524, 2022.

SHARMA, B *et al.* Aetiology and trends of rates of stillbirth in a tertiary care hospital in the north of India over 10 years: a retrospective study. **Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 126, n. 4, p. 14-20, ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15850>.

STONE, Patricia W. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Applied Nursing Research**, v. 15, n. 3, p. 197-198, ago. 2002. <http://dx.doi.org/10.1053/apnr.2002.34181>.

TESEMA, Getayeneh Antehunegn *et al.* Prevalence of stillbirth and its associated factors in East Africa: generalized linear mixed modeling. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 414, 2021.

TRINDADE, Letícia de Lima *et al.* Fatores de risco para morte fetal no município de Pato Branco (Brasil). **Invest. educ. enferm**, p. 451-458, 2011.

WANG, Haidong *et al.* Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1084-1150, set. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31833-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31833-0).

WHO. **WHO Every Newborn: an action plan to end preventable deaths**. World Health Organization, Geneva 2014.

WOREDE, Daniel Tarekegn; DAGNEW, Gizachew Worku. Determinants of stillbirth in Felege-Hiwot comprehensive specialized referral hospital, North-west, Ethiopia, 2019. **BMC research notes**, v. 12, p. 1-6, 2019.

YAYA, Yaliso *et al.* Maternal and neonatal mortality in south-west Ethiopia: estimates and socio-economic inequality. **PLoS one**, v. 9, n. 4, p. 1-12, 2014.

YERLIKAYA, Guelen *et al.* Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 48, n. 5, p. 607-612, 2016.

ZEITLIN, Jennifer *et al.* Socioeconomic inequalities in stillbirth rates in Europe: measuring the gap using routine data from the Euro-Peristat Project. **BMC Pregnancy Childbirth** v. 16, n. 15, p. 1-13, jan 2016. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0804-4>

ZHU, J *et al.* Stillbirths in China: a nationwide survey. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 128, n.1, p. 67-76, 2021.

CAPÍTULO 3

ENFERMAGEM E O ENFOQUE NA SEGURANÇA DO PACIENTE

Data de submissão: 04/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Ana Paula de Figueiredo

ORCID: 0000-0002-7541 – 1539

<https://lattes.cnpq.br/6664874089844626>

Daniel Alves do Nascimento

ORCID: 0000-0002-8615 - 8452

<http://lattes.cnpq.br/1951807686067790>

Paula Araújo

Mariana Castro de Souza

RESUMO: A segurança do paciente é uma dimensão essencial da qualidade dos cuidados de enfermagem. É um dever dos enfermeiros e um objetivo das organizações de saúde. O objetivo deste artigo é analisar a evidência científica acerca da segurança do paciente em hospital - serviço de urgência, na opinião dos enfermeiros. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com três etapas. 1) Pesquisa inicial nas bases SCIELO PORTUGAL, SCIELO BRASIL, PUBMED, LILACS e MEDLINE. 2) Pesquisa mais alargada, nas restantes bases de dados da plataforma EBSCOHost. 3) Pesquisa nas referências bibliográficas dos artigos selecionados. Os estudos selecionados compreendem o período entre

2014 e 2019, resultando em cinco artigos. Foi identificado nas pesquisas eventos adversos nas instituições de saúde por diversos fatores contribuintes: Sobrecarga de trabalho, falta de cultura de segurança do paciente na instituição, quadro de funcionários desfalcados, cultura punitiva nas instituições contribuindo pra não notificação dos eventos adversos por medo, insegurança devido a cultura punitiva, e os enfermeiros consideram que o ambiente de prática de enfermagem, o trabalho em equipa e as questões relacionadas com a liderança dos enfermeiros gerentes são fatores fundamentais para se melhorar a qualidade dos cuidados prestados e a segurança do paciente. Incentivar o trabalho em equipe melhora a assistência ao paciente, reduz os eventos adversos e incrementa a qualidade. Conhecer a opinião dos enfermeiros sobre a segurança do paciente nos serviços de urgência contribui para melhorar a qualidade dos cuidados de enfermagem.

PALAVRAS-CHAVE: Eventos adversos, Segurança do Paciente, Erro médico, Qualidade de enfermagem.

NURSING AND THE FOCUS ON PATIENT SAFETY

ABSTRACT: Patient safety is an essential dimension of nursing care quality. It is a duty of nurses and a goal of health organizations. The objective of this article is to analyze the scientific evidence about patient safety in hospitals - emergency services, in the opinion of nurses. This is a systematic review of the literature with three stages. 1) Initial search in the SCIELO PORTUGAL, SCIELO BRAZIL, PUBMED, LILACS and MEDLINE databases. 2) Broader search in the other databases of the EBSCOHost platform. 3) Research in the bibliographic references of the selected articles. The selected studies cover the period between 2014 and 2019, resulting in five articles. Adverse events in health institutions were identified in the surveys due to several contributing factors: Work overload, lack of patient safety culture in the institution, understaff, punitive culture in the institutions contributing to the non-notification of adverse events due to fear, insecurity due to punitive culture, and the nurses consider that the nursing practice environment, Teamwork and issues related to the leadership of nurse managers are key factors in improving the quality of care provided and patient safety. Encouraging teamwork improves patient care, reduces adverse events, and increases quality. Knowing the opinion of nurses about patient safety in emergency services contributes to improving the quality of nursing care.

KEYWORDS: Adverse events, Patient Safety, Medical error, Quality of nursing.

INTRODUÇÃO

Em 2004 a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem demonstrando a preocupação com a segurança do paciente devido a quantidade de eventos adversos no mundo global após uma publicação do livro “To err Is Human” em 1999, onde o autor enfatiza que mais de 98.000 americanos morrem por ano de eventos adversos por falha humana na assistência à saúde, e a partir de 2004 a OMS criou um programa chamado Patient Safety Program. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em 2013 no Brasil, o ministério da saúde criou o Programa Nacional da Segurança do Paciente (PNSP), com o objetivo de detectar diferentes tipos de erros na saúde e seus eventos adversos e propor medidas de mitigar tais eventos garantindo a qualidade na assistência em saúde. Segundo o PNSP do Ministério da Saúde define-se o termo evento adverso como: Dano causado por erros e não pela doença de base que resultou no tempo maior de permaneça hospitalar gerando problemas de saúde ou morte e custo maior financeiro, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os erros identificados motivaram a OMS a criar as METAS INTERNACIONAIS DA SEGURANÇA DO PACIENTE e aderiu 6 metas: Meta 1. Identificação Correta do Paciente, Meta 2. Comunicação efetiva Meta 3. Medicinação de alta vigilância segura Meta 4. Cirurgia Segura Meta 5. Higienização das Mãos Meta 6. Prevenção ao risco de queda e úlcera por pressão (AGUIAR, 2017). De acordo com a pesquisa em 2017 foi publicado o Boletim da segurança do paciente e qualidade em serviço de saúde onde consta 53.997 notificações no ano de 2016 (ANVISA, 2017).

Destas 53.997 notificações, 94% (50.735) ocorreram em unidades hospitalares, 1,2% (1.274) ocorreram em unidades de urgência e emergência e 0,9% (525) ocorreram em ambulatórios. (ANVISA 2017). Percebe-se que a maioria dos eventos foram em hospitais, um número elevado onde as medidas de intervenção e criação de protocolos dever ser normatizadas.

Dentro deste contexto uma das formas de mitigar os eventos adversos segundo a publicação do *JOURNAL OF SCHOOL NURSING* é transformar o ambiente de trabalho mais seguro aplicando-se uma cultura de segurança nas instituições de saúde (CARNEIRO, 2021).

De acordo com o artigo 3º parágrafo II da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº36 a cultura de segurança define-se: “*conjunto de valores, atitudes, competências e comportamentos que determinam o comprometimento com a gestão da saúde e da segurança, substituindo a culpa e a punição pela oportunidade de aprender com as falhas e melhorar a atenção à saúde*” (MINISTERIO DA SAÚDE, 2015).

Um estudo explanatório em um hospital privado de grande porte no sul do Brasil, identificou a fragilidade em relação a cultura de segurança do paciente na instituição. O estudo em questão evidenciou que os profissionais perceberam como frágil a cultura de segurança do paciente, principalmente a existência da cultura punitiva no ambiente de trabalho, processos mal desenhados para passagem de plantão e a comunicação na unidade de trabalho.

A adequação dos profissionais somou em 60% do estudo, incluindo sobrecarga de trabalho devido o mal dimensionamento inadequado podendo prejudicar a qualidade do cuidado prestado. O trabalho em equipe considerou fragilizado levando a 30% do estudo. Por fim, uma cultura punitiva parece existir nos hospitais em geral, foi considerada dimensão fragilizada em 70% do estudo, dificultando a aprendizagem a partir dos erros. (PRATES, 2021).

Baseando na temática descrita, uma das metas trata-se da importância da comunicação: a meta 2. Uma publicação da revista Escola de Enfermagem da USP feita em uma unidade de emergência da Bahia destaca-se que os fatores internos fragilizam o processo de comunicação dando ênfase na superlotação da unidade de emergência, a equipe comprehende a comunicação como medida de segurança, tendo ciência do Núcleo da Segurança do Paciente (NSP), porém existe esses pontos fracos da unidade: Super lotação, atendimento por ordem de chegada, sobrecarga, ausência de padronização de condutas assistenciais, profissionais sem experiência, déficit de relacionamento interprofissional e falha na comunicação oral e escrita. (COINFMAN MOTTA, 2021).

Outro ponto a ser melhorado quando se trata sobre a assistência de enfermagem na segurança do paciente é a meta 3: Falhas no processo de administração de medicamentos.

Baseando nesse contexto surge um questionamento: Quais fatores que levam a equipe de enfermagem cometer falhas no processo de administração de medicamentos?

Achado um estudo da Escola de Enfermagem Alfredo Pinto RJ em um Hospital de Ensino de Minas Gerais, foi observado: Prescrição ilegível, sobrecarga de trabalho, alta complexidade de setor, deficiência na formação e/ou capacitação profissional, falta de atenção devido a conversa paralela no ambiente, setor tumultuado devido a demanda de pacientes e profissionais internos.

De acordo com a pesquisa a estratégias e condutas de melhoria no processo de medicação foi adotar o uso de etiquetas nos medicamentos de alta vigilância e a realização de notificação dos EAs. Porém as prescrições médicas ilegíveis são outros fatores determinantes da falha do processo. Um estudo brasileiro constatou que 43,3% dos profissionais de enfermagem evidenciaram a caligrafia do médico ilegível com dificuldade de ser lida como uma das quatro causas mais frequentes por ocorrência de erro (SIMAN et al, 2021).

Um artigo publicado referindo que os “fatores humanos surgem associado aos fatores sistêmicos que podem resultar em erros por negligência. As barreiras pessoais e profissionais como medo, responsabilidade dos enfermeiros levam a omissão dos erros e que a instituição promova uma cultura de aprendizagem não punitiva e implementar programas de educação sobre a segurança da medicação” (SAMICO et al, 2021).

É desafiador o gerenciamento operacional implementar estratégias para a segurança do paciente, e uma das soluções é o engajamento operacional da gestão. É o que diz o estudo de uma revista de brasileira de enfermagem REBEN: *“É necessário compromisso político e organizacional, ponderando às necessidades de acessibilidade, segurança, qualidade e relação custo-eficácia. Uma estrutura física e ambiente adequado, equipamentos médicos e outros recursos, muitas vezes, sustentam o cuidado clínico prestados e, por isso, devem ser utilizados de forma segura”*, ou seja, para alcançar a segurança do paciente é necessária uma estrutura organizacional adequada, com investimento em pessoal, equipamentos e materiais (SIMAN GUERRA, 2019).

Outra meta proposta pela OMS e que precisa de mais atenção é a identificação correta do paciente. Baseando nesse contexto em relação de quais elementos devem estar na pulseira do paciente, a revista *Journal of Health Review* considera adequadamente no mínimo dois identificadores: Nome completo, data de nascimento, nome da mãe e o número de registro do hospital ou do sistema de saúde nacional. Reforça também que há identificadores inadequados como: Idade, sexo, diagnóstico, médico, número do leito ou do quarto. (BRITO et al, 2021). Seguindo a temática abordada, outra meta a ser discutida é a meta 6: Risco de queda e lesão por pressão. Um estudo quantitativo, transversal realizado em duas Instituições de longa Permanência (ILP) no município de João Pessoa/PB em 2016 apontou que no Brasil há 17,6 milhões de pessoas idosas, e que até em 2025 esse número crescerá 16x maior até em 2025.

Sendo assim, a queda é a causa principal trazendo prejuízos graves na população idosa. Aproximadamente 25% da população com mais de 65 anos de idade cai em cada

ano e 20% requerem atenção médica. Foi detectado algumas variáveis e os seguintes fatores de quedas na ILP: hipertensão com 66,7%, diabetes mellitus 33,3% como doença prévia, 22% das causas foram ocorridas em unidade hospitalares, dessas quedas 11,2% evoluíram em fraturas, do total das ocorrências 82,2% fazem uso de medicamentos e a maioria são anti-hipertensivos com 66,5%.

Com a finalidade de reduzir esse número significativo o enfermeiro deve realizar palestras educativas com os idosos e colaboradores, demonstrando como evitá-los, conscientizando com o foco na prevenção, realizando também avaliação geral de saúde de cada indivíduo com a atenção que promete a segurança dos idosos. (NETO ARAÚJO, 2017).

Em um estudo transversal e retrospectivo em um hospital universitário de alta complexidade na região sul do Brasil, foi implementado checklist nas unidades de clínica cirúrgicas para a complementação do protocolo da meta 4 constituído pela OMS, onde foi analisado 2.593 prontuários para rastreabilidade de eventos adversos. Os dados das amostras mostraram que os EAs se concentraram na categoria Infecção Relacionada a Saúde (IRAS) com 50% dos casos, seguidos por procedimentos clínicos com 38,4%, acidentes com os pacientes 8,3%, choque séptico com 3,3%, nenhum desses casos não evoluíram para óbito.

A literatura aponta que mesmo com o uso de checklist cirúrgico, há uma necessidade de revisão e aprimoramento da técnica operatória e é imprescindível os profissionais em aprimoramento de habilidades técnicas clínicas e cirúrgicas a capacitação e supervisão constantes, visando promover a qualidade e segurança do paciente. (BATISTA JOSEMAR et al, 2019).

Seguindo a temática abordada, outra meta a ser discutida é a meta 6: Risco de queda e lesão por pressão. Um estudo quantitativo, transversal realizado em duas Instituições de longa Permanência (ILP) no município de João Pessoa/PB em 2016 apontou que no Brasil há 17,6 milhões de pessoas idosas, e que até em 2025 esse número crescerá 16x maior até em 2025.

Sendo assim, a queda é a causa principal trazendo prejuízos graves na população idosa. Aproximadamente 25% da população com mais de 65 anos de idade cai em cada ano e 20% requerem atenção médica. Foi detectado algumas variáveis e os seguintes fatores de quedas na ILP: hipertensão com 66,7%, diabetes mellitus 33,3% como doença prévia, 22% das causas foram ocorridas em unidade hospitalares, dessas quedas 11,2% evoluíram em fraturas, do total das ocorrências 82,2% fazem uso de medicamentos e a maioria são anti-hipertensivos com 66,5%.

Com a finalidade de reduzir esse número significativo o enfermeiro deve realizar palestras educativas com os idosos e colaboradores, demonstrando como evitá-los, conscientizando com o foco na prevenção, realizando também avaliação geral de saúde de cada indivíduo com a atenção que promete a segurança dos idosos. (NETO ARAÚJO,

2017).

Em um estudo transversal e retrospectivo em um hospital universitário de alta complexidade na região sul do Brasil, foi implementado checklist nas unidades de clínica cirúrgicas para a complementação do protocolo da meta 4 constituído pela OMS, onde foi analisado 2.593 prontuários para rastreabilidade de eventos adversos. Os dados das amostras mostraram que os EAs se concentraram na categoria Infecção Relacionada a Saúde (IRAS) com 50% dos casos, seguidos por procedimentos clínicos com 38,4%, acidentes com os pacientes 8,3%, choque séptico com 3,3%, nenhum desses casos não evoluíram para óbito.

A literatura aponta que mesmo com o uso de checklist cirúrgico, há uma necessidade de revisão e aprimoramento da técnica operatória e é imprescindível os profissionais em aprimoramento de habilidades técnicas clínicas e cirúrgicas a capacitação e supervisão constantes, visando promover a qualidade e segurança do paciente. (BATISTA JOSEMAR et al, 2019).

CONCLUSÃO

O estudo identificou os artigos sobre a assistência de enfermagem nas metas internacionais da segurança do paciente, acerca dos pacientes hospitalizados e os principais eventos adversos, destacando-se a importância das notificações, implementação do núcleo da segurança do paciente, erradicar a cultura punitiva diante do erro e mais atenção a sobrecarga de trabalho.

No contexto inserido sobre a segurança do paciente, o papel da enfermagem tem se mostrado extremamente importante sabendo que a categoria se encontra na linha de frente de toda situação, desde a admissão do paciente até a sua alta hospitalar. Neste sentido, a equipe de enfermagem, bem como todo profissional de saúde é suscetível aos eventos adversos, porém este estudo dá ênfase a enfermagem, pois é a equipe que realiza diversas intervenções invasivas e permanece mais tempo com o paciente.

O gerenciamento operacional tem a suma importância para o segmento da segurança do paciente dentro da instituição, porém há um desavio para as mitigações das falhas. Uma das recomendações seria o engajamento das equipes, reduzindo a cultura punitiva e investimento em infraestrutura.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, LETICIA LIMA et al. ENFERMAGEM E METAS INTERNACIONAIS DE SEGURANÇA: AVALIAÇÃO EM HEMODIALISE. REVISTA COGITARE ENFERMAGEM, 2017. Disponível em: 45609-212390-1-pb.pdf (bvsalud.org). Acessado em 10 de outubro de 2024.

BATISTA, JOSEMAR et al. PREVALÊNCIA E EVITABILIDADE DE EVENTOS ADVERSOS CIRÚRGICOS EM HOSPITAL DE ENSINO NO BRASIL. REVISTA LATINO- AMERICANA DE ENFERMAGEM, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2939.3171>. Acesso em 25 de julho 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. BOLETIM DA SEGURANÇA DO PACIENTE E QUALIDADE EM SERVIÇOS DE SAUDE, 2017. Disponível hein boletim- segurança-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-no-15.pdf (www.gov.br). Acesso em 15 de abril 2024.

BRITO, MARIA DE FÁTIMA et al. PROCESSO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE EM SERVIÇO DE SAÚDE. BRASILIAN JOURNAL HEALTH REVIVEW, 2021. Disponível em doi:[1034119/bjhrv4n2-030](https://doi.org/1034119/bjhrv4n2-030). Acesso em 07 de agosto 2024.

CARNEIRO, ALESSANDRA SUPTITZ. PATIENT SAFETY CULTURE IN CRITICAL AND NO-CRITICAL AREAS: A COMPARATIVE STUDY. BRAZILIAN. UNIVERSITY OF SÃO PAULO SCHOOL OF NURSE, 2021 Disponível em SciELO - Brasil - Patient safety culture in critical and non-critical areas: a comparative study Patient safety culture in critical and non- critical areas: a comparative study Acesso em 03 de outubro de 2024.

COIFMAN, ALYNE HENRI MOTTA. COMUNICAÇÃO INTERPROFISSIONAL EM UNIDADE DE EMERGENCIA. REVISTA ESCOLA DE ENFERMAGEM DA USP, São Paulo 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2020047303781>. Acesso em 19 de julho 2024.

MINISTERIO DA SAUDE. DOCUMENTO DE REFERÊNCIA PARA O PROGRAMA NACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE, 2014. Disponível hein Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente (saude.gov.br) Acesso em 15 de abril 2024.

NETO, ANTONIO HERCULANO DE ARAÚJO et al. QUEDAS EM IDOSO INSTITUCIONALIZADOS: RISCOS, CONSEQUENCIAS E ANTECEDENES. REVISTA BRASILEIRA DE ENFERMAGEM, São Paulo 2017. Disponível em <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0107>. Acesso em 25 de julho 2024.

PRATES, CASSIANA GIL. CULTURA DE SEGURANÇA DO PACIENTE NA PERCEPÇÃO DOS PROFISSIONAIS DA SAUDE. REVISTA GAÚCHA DE ENFERMAGEM 2021. Porto Alegre RS. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200418>. Acesso em 25 de junho 2024.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA, MINISTERIO DA SAUDE 2015. Disponível em: RDC_36_2015_COMP.pdf (www.gov.br) Acesso em 10 de junho 2024.

SAMICO, CELIA SOFIA BARREIROS et al. OCORRÊNCIA DE ERROS NA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAÇÃO. NEW TRENDS IN QUALITATIVE RESEARCH, Portugal 2021. Disponível em <https://doi.org/10.36367/ntqr.8.2021.496-504>. Acesso em 01 de agosto de 2024.

SINAN, GUERRA ANDREIA et al. ERRO DE MEDICAÇÃO: CONCEPÇÕES E CONDUTA DA EQUIPE DE ENFERMAGEM. REVISTA DE PESQUISA CUIDADO E FUNDAMENTAL

ONLINE 2021. Rio de Janeiro. Disponivel em Medication error: conceptions and behaviors of the nursing team members / Erro de medicação: concepções e conduta da equipe de enfermagem | Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online (unirio.br) Acesso em 01 de agosto de 2024.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E POTENCIAL DE IRRITAÇÃO PELO MÉTODO DO HET-CAM DE XAMPUS DE CETOCONAZOL EM UMA CAPITAL BRASILEIRA

Data de submissão: 12/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Daniel de Matos da Costa

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2739052666676456>

Ivana Pereira Santos Carvalho

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/3367820885169851>

Rafael Pires Veloso

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/8439978913618596>

André Luiz Pinheiro de Moura

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/1304133161743506>

André Luis Menezes Carvalho

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6874869711888371>

RESUMO: O xampu de cetoconazol é um medicamento com potente atividade contra dermatófitos e leveduras, promovendo alívio do prurido e da descamação associados à dermatite seborreica, caspa ou pitiríase. Devido as particularidades físico-químicas, o cetoconazol, requer cuidados para incorporação em cosméticos, sobretudo por questões de solubilidade e estabilidade. Esse medicamento é amplamente prescrito e usado em todo o mundo, seja na forma industrial ou magistral. Desta forma, o trabalho objetivou caracterizar as propriedades físico-químicas e avaliar a irritabilidade *in vitro* por HET-CAM de xampus de cetoconazol comercializados na cidade de Teresina-PI. Foi realizado o levantamento das farmácias magistras de Teresina -PI com posterior amostragem e sorteio das farmácias para obtenção dos xampus de cetoconazol. As amostras foram caracterizadas quanto a aspectos organolépticos, identificação dos analito por UV/VIS, densidade, índice de espuma, pH e teste de centrífuga. Além disso foi feita análise de irritabilidade *in vitro* por método alternativo HET – CAM. Com a amostragem obteve-se 25 farmácias magistras nas quais 5 foram selecionadas e identificadas de A-E. Os xampus analisados se mostraram dentro

dos padrões esperados de acordo com as características organonépticas, densidade, índice de espuma, enquanto que análises de pH evidenciaram inconformidades dos produtos. Apenas o produto C apresentou pH ácido, que é o pH ótimo para solubilização do cetoconazol. Quanto ao ensaio de irritabilidade, todos os xampus apresentaram algum grau de irritação cutânea, levando aos pesquisadores sugerirem que seja identificado no rótulo dos produtos os cuidados na utilização, especialmente se o produto entrar em contato com área dos olhos.

PALAVRAS-CHAVE: Xampu; Cetoconazol; Manipulação; HET-CAM; propriedades físico-químicas.

ABSTRACT: Ketoconazole shampoo has potent activity against dermatophytes and yeasts, providing relief from itching and flaking associated with seborrheic dermatitis, dandruff or pityriasis. Due to its physicochemical characteristics, ketoconazole requires care to be incorporated into cosmetics, especially for reasons of solubility and stability. This drug is widely prescribed and used throughout the world, whether in industrial or magistral form. The aim of this study was to characterize the physicochemical properties and assess the in vitro irritability by HET-CAM of ketoconazole shampoos sold in the city of Teresina-PI. A survey of pharmacies in Teresina-PI was carried out, with subsequent sampling and random selection of pharmacies to obtain ketoconazole shampoos. The samples were characterized in terms of organoleptic aspects, identification of analytes by UV/VIS, density, foam index, pH and centrifuge test. In addition, in vitro irritancy analysis was carried out using the alternative HET - CAM method. The sampling yielded 25 pharmacies, 5 of which were selected and identified A-E. The shampoos analyzed were within the expected standards in terms of organoleptic characteristics, density and foam index, while pH analyses showed that the products did not comply. Only product C had an acid pH, which is the optimum pH for solubilizing ketoconazole. As for the irritancy test, all the shampoos showed some degree of skin irritation, leading the researchers to suggest that the product label should indicate the precautions for use, especially if the product comes into contact with the eye area.

KEYWORDS: Shampoo; Ketoconazole; Manipulation; HET-CAM; physicochemical properties.

1 | INTRODUÇÃO

Desde os primórdios a humanidade se preocupa com a higiene. Os primeiros registros do uso de produtos de higiene datam de 600 a.C., quando os árabes desenvolveram o sabonete, utilizados para lavar corpo e cabelo. O primeiro xampu surgiu posteriormente, como uma variação do detergente líquido, iniciando amplo comércio durante a Segunda Guerra Mundial (CRUZ, et al, 2021). O uso dos xampus estão cada vez mais crescente pelas pessoas, seja pela busca da limpeza do couro cabeludo, embelezamento do cabelo e/ou tratamento de doenças (CHIROLI et al, 2013). Dentro desse contexto, estão incluídos os xampus medicamentosos, como o de cetoconazol, amplamente utilizado para tratamento de caspas por dermatite seborreica (GARY et al, 2015). A dermatite seborreica é causada principalmente por leveduras do gênero *Malassezia*, que causa infecção geralmente benigna, não contagiosa, crônica com várias recidivas, atingindo uma ampla faixa etária, porém suscetível à cetoconazol (DALL'OGLIO et al, 2022).

O cetoconazol é um fármaco antimicótico de amplo espectro, com ação sistêmica e tópica, apresentando versatilidade para incorporação em várias formas farmacêuticas, tendo seu mecanismo de ação a inibição do sistema enzimático responsável por manter a estrutura e estabilidade da membrana dos microrganismos (STAUB, 2005). Em formulações tópicas, o cetoconazol costuma ser incorporado à uma concentração de 1 a 2%, apresentando maior eficiência na concentração de 2%, requerendo sucessivas aplicações para evitar recidivas de caspas por dermatite seborreica (RAPELLINI; RIGO; MARTINS, 2023).

O fármaco apresenta baixa solubilidade em água e sensibilidade à luz, logo, apresenta dificuldades para incorporação em veículos aquosos, como os xampus (PUBCHEM, 2024). Além disso, o cetoconazol apresenta problemas de estabilidade, formando produtos de degradação quando exposto à iluminação natural ou artificial (STAUB, *et al* 2007).

Além de ser amplamente prescrito em xampus magistrais, é sabido que o cetoconazol possui a capacidade de alterar a estabilidade dos xampus, sobretudo cor e viscosidade (STAUB, 2005). Visando assegurar a excelência, a proteção e o desempenho satisfatório dos produtos magistrais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007. Tal normativa determina os critérios a serem cumpridos para a implementação das diretrizes de Qualidade na fabricação dos produtos magistrais. Apesar disso, Vogel *et al* (2022), citam que há uma carência de estudo sobre boas práticas de fabricação de cosméticos magistrais. Não obstante, Almeida *et al* (2020), colocam que, devido à falta de controle de qualidade lote a lote e ausência de estudos de estabilidade, existe uma preocupação quanto à qualidade dos produtos magistrais frente aos industrializados.

A realização de testes físico-químicos é fundamental na produção de medicamentos e cosméticos magistrais para garantir a qualidade, estabilidade e eficácia dos produtos. Esses testes avaliam aspectos como o pH, viscosidade, uniformidade de conteúdo e aspecto visual, além de detectar possíveis alterações na composição. Por meio deles, assegura-se que os ingredientes estão bem incorporados e que o produto mantém suas características ao longo do tempo, evitando, por exemplo, separações de fases ou degradações químicas que possam comprometer seu desempenho e segurança (RAPELLINI; RIGO; MARTINS, 2023).

No entanto, Vieira e Colaboradores (2020), afirmam que para garantir uma aplicação segura, não basta que o produto seja estável e eficaz. Testes de segurança também são essenciais para verificar a ausência de efeitos adversos, como irritação, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia. Esses testes asseguram que o produto, ao entrar em contato com a pele ou ser exposto ao sol, não causará reações indesejadas, protegendo a saúde do consumidor e garantindo a segurança de uso.

Nesse contexto, a membrana corioalantoide (CAM) do embrião de galinha tem sido amplamente empregada na análise de toxicidade e segurança de produtos farmacêuticos,

sendo um método valioso nesse tipo de avaliação. Sua sensibilidade permite que reaja rapidamente a estímulos químicos e biológicos, facilitando a detecção de reações adversas em formulações. Esse modelo se posiciona entre os testes celulares *in vitro* e os ensaios pré-clínicos em mamíferos, possibilitando uma alternativa eficaz e ética para o estudo inicial da segurança de medicamentos e cosméticos, promovendo o avanço seguro e responsável desses produtos (BEZERRA, 2023).

Dado o exposto, o presente trabalho objetivou analisar aspectos físico-químicos e de irritabilidade dos xampus de cetoconazol 2% comercializados em Teresina, bem como comparar as amostras nos aspectos analisados.

2 | METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizado um levantamento das farmácias magistrais de Teresina através do Conselho Regional de Farmácia do estado do Piauí (CRF-PI). Em seguida, fez-se uma amostragem e sorteio dos estabelecimentos identificados para aquisição dos xampus de cetoconazol. Após adquirir os produtos, foi feita a rotulagem de forma que não identificasse os estabelecimentos, utilizando letras alfabéticas. Todas as amostras foram caracterizadas físicoquimicamente e avaliadas quanto ao teste de irritabilidade *in vitro*, utilizando método alternativo ao uso em animais denominado HET-CAM. Os ensaios físico-químicos e de irritabilidade estão descritos a seguir.

2.1 Identificação do princípio ativo

A identificação de cetoconazol nas amostras foi qualitativa, realizada via espectrofotometria UV-VIS (Shimadzu® UV Spectrophotometer) seguindo o descrito por Boarolli e Bender (2019), com devidas adaptações. Inicialmente, fez-se uma varredura de cetoconazol SQR, utilizando uma solução de 5 µg/mL entre 210 e 270 nm, afim de identificar o pico máximo de absorbância. Em seguida, as amostras foram preparadas à uma concentração teórica de 20 µg/mL, e lidas na faixa de máxima absorção identificada na varredura do padrão

2.2 Características organolépticas

As amostras foram analisadas qualitativamente pelos pesquisadores, buscando estabelecer características atrativas ao consumidor. Foram feitas análises da cor, odor e aspectos gerais, como fluidez e opacidade (BRASIL, 2022).

2.3 Densidade

A densidade das amostras foi determinada pelo método do picnômetro, conforme

preconizado na Farmacopeia Brasileira, utilizando um picnômetro de 25 mL. Inicialmente, fezse a calibração do picnômetro, utilizando sua massa vazia e sua massa com água destilada à 20 °C. Em seguida encheu-se o picnômetro com as amostras e determinou-se a massa. A densidade relativa foi obtida pela razão entre a massa do xampu e a massa de água. A densidade de massa foi obtida pela razão entre a massa do xampu e seu volume (BRASIL, 2022).

2.4 Resistência à centrifugação

Seguindo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos cosméticos da ANVISA (2020), a partir das amostras coletou-se alíquotas de 10 mL, e centrifugou-se a 3000 RPM por 15 minutos, a fim de observar a formação de sedimento, separação de fases e formação de caking. (ANVISA, 2008; SOUZA e NÓBREGA, 2018).

2.5 Determinação do pH

O pH foi determinado por potenciometria com aparelho Simpla pH 140, na qual a amostra foi analisada em triplicata, e o valor médio foi utilizado para discussão (BRASIL, 2022)..

2.6 Índice de espuma

O índice de espuma foi obtido pelo método da proveta conforme Souza e Nóbrega (2018). Coletou-se 5 mL de cada amostra e transferiu-se para provetas de 100 mL, e completouse o volume com água até 50 mL, seguida por agitação durante 10 segundos, onde a espuma formada foi medida nos tempos 0, 5, 15 e 30 minutos.

2.7 Ensaio de irritabilidade

Os ensaios de irritabilidade foram realizados através do HET-CAM, método que visa avaliar o potencial irritante de produtos tópicos. A amostra é aplicada sobre a membrana carioalantóide (CAM) de ovos de galinha férteis encubados durante 10 dias. Os ovos foram encubados numa chocadeira Premium Ecológica® IP70 à 37 °C por 10 dias, onde cada amostra foi analisada em sextuplicata, utilizando controles positivos e negativos.

Para exposição CAM, é necessária a identificação e demarcação da bolsa de ar dos ovos, seguida pela remoção da membrana da casca, expondo assim a membrana corion-alantóide.

(imagem 1).



Imagem 1 – Fotografia da membrana cario-alantóide exposta.

Fonte – acervo próprio (2024).

A inoculação da amostra seguiu o descrito por Oliveira *et al*, (2012), onde 300 µL de amostra foram inseridos sobre a CAM, seguida por lavagem após 20 segundos de contato direto. A partir de então, no intervalo de 30 segundos, 120 segundos e 300 segundos, observouse a ocorrência de hiperemia, hemorragia e coagulação, atribuindo notas conforme o tempo de aparecimento dos eventos (tabela 1). Com a soma das notas, tem-se o score de irritação. O controle positivo foi realizado com a inoculação de uma solução de hidróxido de sódio à 0,1 mol/L, enquanto o controle negativo se deu pela inoculação de uma solução salina.

EVENTOS	TEMPO		
	0 a 30 segundos	30 segundos a 2 minutos	2 a 5 minutos
Hiperemia	5	3	1
Hemorragia	7	5	3
Coagulação	9	7	5

Tabela 1 – Graduação dos eventos de acordo com o tempo.

Fonte – adaptado de Oliveira *et al*, (2012).

Após atribuído o escore de irritação, cada produto foi classificado quanto ao potencial de irritação, conforme expresso na tabela 2.

ESCORE DE IRRITAÇÃO	Classificação
0,0 – 0,9	Não irritante (N. I.)
1,0 – 4,9	Irritante leve (I. L.)
5,0 – 8,9	Irritante moderado (I. M.)
9,0 – 21	Irritante severo (I.S.)

Tabela 2 – classificação do produto quanto ao potencial de irritação

Fonte - adaptado de Oliveira *et al*, (2012).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento realizado no CRF apontou 25 estabelecimentos cadastrados, dos quais 5 foram sorteados para aquisição das amostras.

A identificação qualitativa, o pico de absorbância para o cetoconazol SQR se deu em 245 nm, e as amostras foram lidas na mesma faixa, e todas apresentaram pico de absorção (gráfico 1). Portanto, qualitativamente, todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto à presença de cetoconazol.

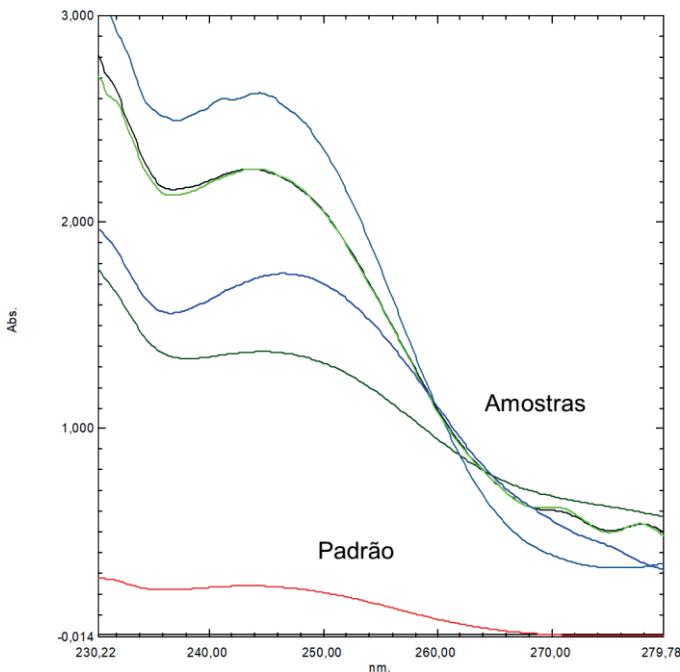


Gráfico 1 – Espectro de varredura das amostras e padrão para análise qualitativa.

Fonte – elaboração própria.

Os aspectos gerais dos produtos analisados estão expressos na tabela 3. Sem contar com a parte do efeito terapêutico, segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos, sabe-se que a estética e características organolépticas adequadas resultam numa maior aceitabilidade do produto. Alterações nas características organolépticas, bem como nos aspectos visuais, como odor ácido, presença de materiais sólidos, separação de fases são indicativos de manipulação inadequada do produto ou perda de estabilidade (SOUZA e NÓBREGA, 2018). Nesta perspectiva, dentre os materiais estudados, somente os produtos B e C se mostraram aceitáveis.

Quanto a densidade de massa, o resultado de cada produto analisado está expresso na tabela 3. Todos os produtos apresentaram densidades semelhantes, com valor médio de 1,05 g/mL e desvio padrão de 0,01.

No que se refere o pH, todas as amostras se apresentaram próximo à neutralidade (tabela 3), com exceção da amostra A, que se mostrou mais básica, enquanto a amostra de menor pH foi a C.

A literatura aponta que, em condições fisiológicas, o couro cabeludo tem pH entre 5 e 7, que pode ser alterado pelo uso diário de xampus, levando a alterações na estrutura capilar. Portanto, xampus de uso diário devem ter no máximo pH 7 (OLIVEIRA *et al*, 2021). Não existe uma faixa ideal de pH para xampus de cetoconazol a 2%, mas Gindri *et al*, (2012) sugerem que seja necessário um pH levemente ácido para melhor ação antimicótica, além de facilitar a diluição do ativo. De acordo com o exposto, todos os produtos testados, com exceção do C, não apresentaram resultados inferiores ao pH 7.

Amostra	Cor	Odor	Fluidez	Aspectos gerais	Densidade pH
A	Vermelho $7,99 \pm 0,2$	Característico	Cremoso	Límpido/ fundo com sedimento	$1,06 \pm 0,01$
B	Branco $7,42 \pm 0,1$	Característico perolado	Cremoso homogêneo	Opaco/	$1,04 \pm 0,01$
C	Alaranjado $6,90 \pm 0,3$	Frutado homogêneo	Espesso	Límpido/	$1,05 \pm 0,01$
D	Alaranjado $7,2 \pm 0,2$	Característico	Fluido	Límpido/ fundo com sedimento	$1,03 \pm 0,01$
E	Vermelho $7,13 \pm 0,1$	Característico	Fluido	Límpido/ fundo com sedimento	$1,05 \pm 0,01$

Tabela 3– Resultados das características organolépticas, densidade e pH das amostras de xampu de cetoconazol identificadas por ordem alfabética.

Fonte – Autoria própria (2024).

Outro parâmetro relevante dos xampus é a espuma gerada pelo produto, que sob o ponto de vista do consumidor está associada à qualidade e eficácia (COUTO *et al*, 2007).

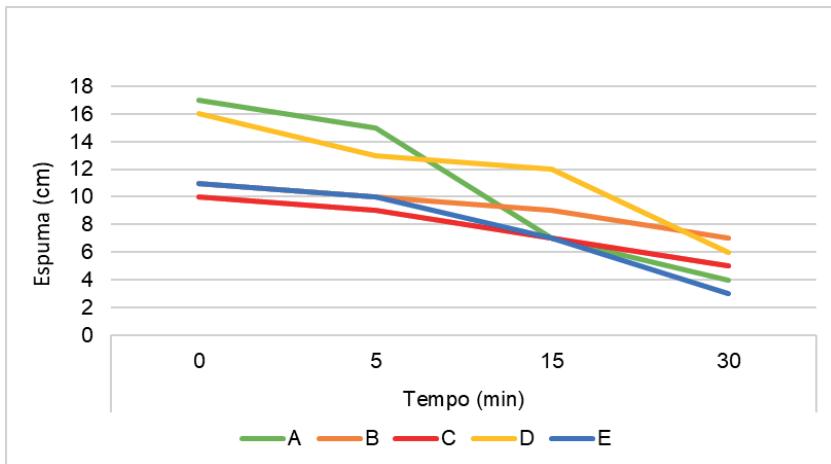


Gráfico 2 – Índice de espuma pelo tempo.

Fonte – autoria própria (2024).

Logo após agitação, as medidas variaram entre 10 cm para amostra C e 17 cm para amostra A, com diminuição variando entre 3 cm para a amostra E e 4 cm para amostra A após 30 minutos. As espumas mais estáveis foram as formadas pelos produtos B e C, com maior consistência ao demorar mais a diminuir em relação às outras amostras. Em contraste, as amostras A e D tiveram espumas menos consistentes, com decaimento mais rápido que as demais. As espumas mais duradouras e estáveis sugerem o emprego de tensoativos secundários (não iônicos e anfóteros) nas formulações, que além de estabilizar a espuma, são capazes de reduzir a irritação (FUJIWARA *et al*, 2009). Portanto, a variação no índice de espuma está relacionada à qualidade, quantidade e variedade de tensoativos que podem ser incorporados nas formulações (LUZ, 2018; PEITER, 2022).

Já no teste de centrifugação, nenhuma das amostras analisadas demonstrou separação de fases na base. Contudo, todas as amostras apresentaram um precipitado branco ao fundo, com exceção da amostra C, apresentaram algum precipitado após o teste (imagem 2).

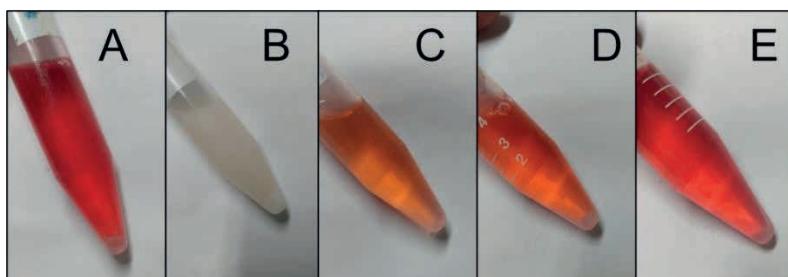


Imagen 2 – Teste da centrífuga

Fonte – autoria própria (2024).

A amostra B se destacou por apresentar um precipitado aparentemente mais volumoso que as demais amostras, enquanto a amostra C permaneceu uniforme. O resultado pode evidenciar dificuldades de incorporação do fármaco ao xampu, dada a baixa solubilidade do cetoconazol em meio aquoso, bem como sugere contaminação microbiana, alterações físicas e químicas (FUJIWARA *et al*, 2009; OLIVEIRA, 2021).

Outro ponto importante nos produtos tópicos é a irritabilidade. O teste de irritabilidade mais empregado em produtos é o protocolo de Draize, no qual a amostra é inoculada em olhos de coelhos, método que tem sido cada vez mais alvo de críticas por razões éticas (RIVERO *et al*, 2021). A membrana carioalantóide (CAM) ao décimo dia de encubação mimetiza o tecido conjuntivo do olho de coelho, tanto nos aspectos histológicos bem como características inflamatórias, por ser vascularizada, porém isento de sofrimento animal (SANTOS, 2018). Todos os produtos testados no referido experimento, apresentaram algum grau de irritação (gráfico 3). As amostras B e C foram as menos irritantes, sugerindo o emprego de tensoativos secundários (não iônicos e anfóteros), coincidindo com os que tiveram espumas mais estáveis, conforme exposto por Fugiwara *et al* (2009).

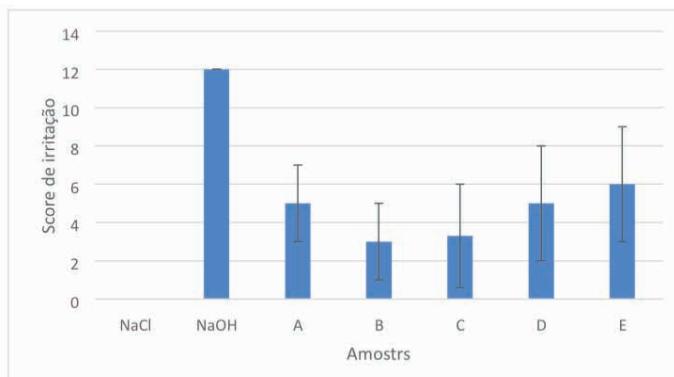


Gráfico 3 – Teste de irritabilidade por modelo alternativo HET-CAM.

Fonte – autoria própria (2024).

A irritabilidade dos xampus pode ser atribuída, principalmente, ao emprego dos tensoativos utilizados, que de acordo com a finalidade do produto, podem ser mais agressivos ou mais suaves, como as formulações infantis (RIVERO *et al*, 2021). Somado a isso, Staub *et al* (2007) demonstraram que o cetoconazol também contribui para irritação em produtos tópicos. Portanto, quanto a irritabilidade, todos os produtos estão coerentes com a literatura.

Com esses resultados observa-se que em todos os xampus analisados existe algum grau de irritação, sugerindo que se deve ter cuidado na utilização do xampu de cetoconazol perto da área dos olhos. Desta forma, deve-se fazer alertas sobre a utilização do xampu na embalagem do produto para evitar risco de irritação ocular pelos usuários do medicamento.

4 | CONCLUSÃO

O estudo permitiu verificar a coerência entre os parâmetros físico-químicos e de irritabilidade in vitro com a literatura, facilitando a comparação entre os produtos comercializados. De acordo com o exposto, observou-se que em todas as amostras foi identificada a presença de cetoconazol; além disso, apenas uma amostra apresentou pH levemente ácido, em conformidade com o indicado na literatura. As características organolépticas mostraram-se aceitáveis. Ademais, todos os xampus apresentaram níveis de irritação leve ou moderada no teste HET-CAM. Portanto, os resultados insatisfatórios ressaltam a importância de avaliações rigorosas de segurança e eficácia. Testes como o HETCAM são essenciais para detectar e corrigir possíveis reações adversas, garantindo formulações seguras.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. C., et al. Avaliação da qualidade de formulações magistrais fotoprotetoras géliscremes comercializadas na região centro-oeste de Minas Gerais. *Revista conexão ciência*, [S. L.], v. 15, n. 3, p. 24-42, out. 2020. Disponível em: <https://periodicos.uniformg.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/12> 02. Acesso em: 29 ago. 2023.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmacopeia Brasileira*, 6^a ed. Brasília: Anvisa, 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: Uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos*. 2 edição, Brasília: Anvisa, 2008.

BOAROLLI, J.; BENDER, S. Avaliação da estabilidade e concentração do xampu de cetoconazol manipulado em função do tempo comparado a um xampu comercial. *Fag journal of health (fjh)*, [S. L.], v. 1, n. 1, p. 189-202, abr. 2019. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/7>. Acesso em 19 jun. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 67, de 21 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2007. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28030>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BEZERRA, Arthur Antunes Costa. *Avaliação da toxicidade de anestésicos tópicos de uso odontológico por meio do modelo da membrana corioalantólica do embrião de galinha*. 2023. Tese de Doutorado. [sn].

CHIROLI, M.; CAMPOS, R.; SILVA, L. L. Doadores de viscosidade utilizados em xampus: revisão de literatura. *Visão acadêmica*, Curitiba, v. 1, n. 1, p 71-83, jan./mar. 2013. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/29965>. Acesso em: 29 ago. 2023.

COUTO, W. F. et al. Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiânia, v. 4, n. 2, 2007. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/2782>. Acesso em: 31 jan. 2024.

CRUZ, A. O. et al. **Xampu em barra com base no extrato de alecrim e aloe vera com efeito antimicótico anti-caspas.** Monografia (Técnico em Química) – Centro de Educação Tecnológica Paula Souza. São Paulo-SP, p. 88, 2021. Disponível em: <https://ric.cps.sp.gov.br/handle/123456789/7514>. Acesso em: 29 ago. 2023.

DAAL'OGLIO, F. et al. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology** [S.L.], v. 15, p. 1537–1548, ago. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365318/>. Acesso em: 31 jan. 2024. Doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S284671>.

FUJIWARA, G. M. et al. AVALIAÇÃO DE DIVERSAS FORMULAÇÕES DE XAMPUS DE CETOCONAZOL QUANTO AO EMPREGO DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES E SOLUBILIZANTES. **Visão Acadêmica**, [S.I.], v. 10, n. 2, dez. 2009. ISSN 15188361. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21335>. Acesso em: 28 jan. 2024. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v10i2.21335>.

GARY, W. C.; SARA, M. P.; KHALID, A. J. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. **American Family Physician**, [S.L.], v. 91, n. 3, fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822272/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

GINDRI, A. L. et al. Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazol xampu a 2%. **Saúde (Santa Maria)**, [S. I.], v. 38, n. 1, p. 139–149, 2012. DOI: 10.5902/223658344587. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaudade/article/view/4587>. Acesso em: 31 jan. 2024.

LUZ, G. F. S. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com óleos vegetais para cabelos cacheados**. 2018. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro preto, 2018. Disponível em: https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/1075/1/MONOGRAFIA_DesenvolvimentoFormulaçõesCosméticas.pdf. Acesso em: 31 jan. 2024.

OLIVEIRA, F. C. S. et al, análise de características organolépticas e pH de xampus líquidos. **Journal of Exact Sciences – JES**, Ipatinga, v. 30, n. 1, p. 05-07, 2021. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210816_110255.pdf. Acesso em: 31 jan. 2024.

OLIVEIRA, A. G. L. et al. Ensaios da membrana cório-alantoide (HET-CAM e CAMTBS): alternativas para a avaliação toxicológica de produtos com baixo potencial de irritação ocular. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, Brasil, v. 71, n 1, p. 153-159, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8985>. Acesso em: 31 jan. 2024.

PEITER, A. **Elaboração de xampus e condicionadores sólidos a base de Extratos vegetais**. 2022. Monografia (graduação em Engenharia Química) – Faculdade Horizontina, Horizontina, 2022. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjv0qLgpluEAxXcgGEGHTsCCnkQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.faho.r.com.br%2Fpublicacoes%2F134-tfcs%2Ftfcs-engenharia-quimica%2F3065-tfcseengenhariaquimica%3Fan%3D2022%26doc%3D146163c373fb8f920f9b1ffd5fe13d4b946&usg=AOvVaw3EWVKmOGizTmFdavad2m_l&opi=89978449. Acesso em: 31 jan. 2024.

PUBCHEM, **Ketoconazole** [S.L.], 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456201#section=Depositor-SuppliedSynonyms>. Acesso em: 27 fev. 2022.

RAPELLINI, C. B.; RIGO, M. P. M.; MARTINES, L. S. E. Análise de estabilidade físico- química de xampus de cetoconazol manipulados. **Revista Eletrônica Multidisciplinar de Investigação Científica**, Brasil, v. 2, n. 3, 2023. DOI: 10.56166/remici.2023.5.v2n3.12.26. Disponível em: <https://remici.com.br/index.php/revista/article/view/86>. Acesso em: 31 jan. 2024.

RIVERO, M. N, *et al*, Comparison between HET-CAM protocols and a product use clinical study for eye irritation evaluation of personal care products including cosmetics according to their surfactant composition. **Food and Chemical Toxicology**. [S. I.], v. 153, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887397/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

SANTOS, G. A. P. **Utilização dos métodos alternativos no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas dermatológicas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 149, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32966>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SOUZA, J. B. P.; NÓBREGA, R. S. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetoconazol. **Revista Saúde e Ciência Online**, [S. L.], v. 7, n. 1, p. 45-64, jan./abr. 2018. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/80>. Acesso 19 jun. 2023.

STAUB, I. **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológica *in vivo* e *in vitro* do xampoo de cetoconazol**. 2005. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/76832>. Acesso em: 31 jan. 2024.

VIEIRA, Luciana Madureira de Araujo Lowndes et al. **Comparação dos diferentes protocolos do ensaio da membrana corioalantóide de ovo embrionado de galinha (HET-CAM) pela avaliação do potencial irritante ocular de substâncias químicas**. 2020. Tese de Doutorado.

VOGEL, E. M., *et al*. Quality of cosmetics with active caffeine in cream and gel galenic bases prepared by compounding pharmacies. **Brazilian journal of Biology**, [S. L.], v. 82, p. 1-16, out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105653/>. Acesso em 19 ago. 2023.

CAPÍTULO 5

CIRURGIA ROBÓTICA: UMA PERSPECTIVA DE UM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO MAIS SEGURO E MENOS INVASIVO

Data de submissão: 06/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Iuri Duque De Souza Flor

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Jodson Fernandes Rêgo

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Matheus da Silva Alvarenga

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Gabrielly Blosson Silva Sepulvida Pereira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Maria Eduarda de Miranda Oliveira Lima

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

João Gabriel Costa Ferreira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A cirurgia robótica tem se consolidado como uma das inovações mais significativas na medicina moderna, revolucionando a prática cirúrgica ao oferecer maior precisão, controle e segurança. Desde sua introdução nos anos 1980,

com sistemas como o PUMA e o Da Vinci, essa tecnologia se expandiu para diversas especialidades, como urologia, ginecologia e cirurgia espinhal. Estudos indicam que a robótica cirúrgica resulta em menores taxas de complicações, recuperação mais rápida e menores tempos de internação para os pacientes. Os benefícios da cirurgia robótica são claros, mas ainda enfrenta desafios como altos custos, necessidade de treinamento especializado e falta de feedback concreto. Além disso, não há estudos que validem conclusivamente o benefício dessa tecnologia sobre as técnicas convencionais. Essa área aponta no futuro para a integração de inteligência artificial e automação, o que pode transformá-la mais e melhorar o acesso global à tecnologia.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia robótica, Cirurgia assistida por robô, Robótica cirúrgica.

ROBOTIC SURGERY: A PERSPECTIVE OF A SAFER AND LESS INVASIVE SURGICAL PROCEDURE

ABSTRACT: Robotic surgery has established itself as one of the most significant innovations in modern medicine,

revolutionizing surgical practice by offering greater precision, control and safety. Since its introduction in the 1980s, with systems such as PUMA and Da Vinci, this technology has expanded to several specialties, such as urology, gynecology and spinal surgery. Studies indicate that surgical robotics results in lower complication rates, faster recovery and shorter hospital stays for patients. The benefits of robotic surgery are clear, but it still faces challenges such as high costs, the need for specialized training and a lack of concrete feedback. Furthermore, there are no studies that conclusively validate the benefit of this technology over conventional techniques. This area points in the future to the integration of artificial intelligence and automation, which can transform it further and improve global access to technology.

KEYWORDS: Robotic surgery, Robot-assisted surgery, Surgical robotics.

1 | INTRODUÇÃO

A cirurgia robótica vem surgindo como uma das inovações mais significativas na medicina moderna, transformando práticas cirúrgicas e elevando os padrões de precisão e segurança. Desde sua introdução nos anos 1980, com sistemas pioneiros como o PUMA e Robodoc, a robótica cirúrgica evoluiu substancialmente, culminando no popular sistema da Vinci, aprovado em 2000 pelo FDA. Este avanço trouxe novas possibilidades de tratamento, permitindo que os cirurgiões realizem procedimentos complexos com maior controle e precisão, minimizando o trauma ao paciente e melhorando os resultados pós-operatórios. (CHEN et al., 2021; MOLLIQAJ et al., 2020; OHUCHIDA, 2020; VO et al., 2020)

Ao longo das últimas décadas, a cirurgia robótica tem se expandido para diversas especialidades, como urologia, ginecologia, cirurgia espinhal e cardiotorácica. Estudos mostram que a adoção da robótica na prática clínica pode resultar em menores taxas de complicações, menos dor pós-operatória, redução de tempo de internação e um retorno mais rápido às atividades normais dos pacientes. Além disso, o uso de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina no campo da robótica assistida por cirurgia está permitindo que essas tecnologias avancem para a automação de tarefas simples, como o controle de câmeras e a dissecação de tecidos, o que aponta para um futuro em que cirurgias autônomas se tornem uma realidade. (EOH et al., 2021; SARSAM et al., 2022; SONG, 2022; WILLIAMSON)

Contudo, apesar de seus benefícios inegáveis, a cirurgia robótica ainda enfrenta desafios, como os elevados custos de implementação e manutenção, bem como a necessidade de treinamento especializado para os cirurgiões. Além disso, embora a precisão da tecnologia robótica tenha sido amplamente elogiada, alguns estudos indicam que a evidência de sua superioridade sobre os métodos convencionais de cirurgia ainda é limitada e exige maior investigação. (MORRELL et al., 2021; REINISCH et al., 2022; SARSAM et al., 2022; SHUGABA et al., 2022; WANG; AMBANI, 2021)

No contexto de treinamento, o aprendizado de habilidades robóticas requer programas estruturados, que abrangem não apenas o domínio técnico, mas também competências não técnicas, como liderança e comunicação eficiente. Para garantir a segurança e eficácia no

uso dessa tecnologia, é crucial que o treinamento seja contínuo, com simulações regulares e monitoramento constante da curva de aprendizado dos profissionais. (GRASSO et al., 2019; MORRELL et al., 2021; SARSAM et al., 2022; WANG; AMBANI, 2021)

Este artigo visa realizar uma revisão narrativa sobre a evolução e impacto da cirurgia robótica na prática cirúrgica moderna, destacando seus principais avanços, vantagens comparativas em relação a métodos convencionais e desafios persistentes para a adoção ampla dessa tecnologia. Pretende-se examinar os benefícios comprovados da cirurgia robótica, incluindo maior precisão, redução de complicações, tempos de recuperação mais rápidos e menor invasividade, além de abordar as limitações, como custos elevados e a necessidade de treinamento especializado. O estudo também explora desenvolvimentos recentes, como a integração de inteligência artificial e automação, que podem transformar a cirurgia robótica em uma prática mais acessível e eficiente em várias especialidades médicas, ampliando seu potencial impacto nos cuidados de saúde.

2 | MÉTODOS

A busca foi conduzida no PubMed, O conjunto final inclui 25 artigos acadêmicos relacionados ao tópico.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 História da Cirurgia Robótica

A cirurgia robótica teve seus primeiros passos nos anos 1980, impulsionada pela necessidade de realizar procedimentos em ambientes desafiadores, como no espaço. Em 1985, o sistema **PUMA** foi utilizado para biópsias neurocirúrgicas, marcando o início da integração entre robótica e cirurgia. Poucos anos depois, em 1992, o **Robodoc®** foi introduzido, focado em cirurgias ortopédicas para o posicionamento preciso de próteses, especialmente em procedimentos de substituição de quadril. (EOH et al., 2021; VO et al., 2020)

Nos anos 1990, sistemas como o **AESOP®** e o **ZEUS®** trouxeram novos avanços ao permitir que os cirurgiões controlassem remotamente os braços robóticos, introduzindo o conceito de **telepresença cirúrgica**. O **AESOP®** foi o primeiro robô a ser controlado por voz, enquanto o **ZEUS®** aprimorou o uso da telecirurgia, permitindo cirurgias minimamente invasivas com controle remoto, abrindo caminho para cirurgias em locais onde a presença física do cirurgião era impossível. (EOH et al., 2021; SARSAM et al., 2022; WILLIS et al., 2024; XIE et al., 2024)

Em 1998, a **Intuitive Surgical** desenvolveu o protótipo **Lenny**, que logo evoluiu para o revolucionário sistema **Da Vinci**, aprovado pelo FDA em 2000. Esse sistema trouxe uma

mudança fundamental na forma como as cirurgias minimamente invasivas eram realizadas, fornecendo aos cirurgiões maior precisão, visão tridimensional e controle ergonômico dos instrumentos, permitindo a realização de procedimentos complexos com menos impacto no paciente. (EOH et al., 2021; MOLLIQAJ et al., 2020; MOGLIA et al., 2022;)

O avanço continuou em 2014 com o lançamento do **Da Vinci Xi**, que introduziu maior flexibilidade, mobilidade e tecnologias aprimoradas, como a capacidade de realizar cirurgias em múltiplos quadrantes do corpo sem a necessidade de reposicionar o robô. (EOH et al., 2021)

3.1.1 Novas Tecnologias de 2023

Em 2023, a cirurgia robótica continuou a evoluir com o surgimento de novas plataformas e tecnologias. Entre elas:

- **Cirurgia de Porta Única (Single-Port Surgery):** A Intuitive Surgical avançou com a tecnologia **Da Vinci SP**, que permite que cirurgiões realizem procedimentos complexos através de uma única incisão. Esse método minimiza ainda mais o trauma cirúrgico e oferece melhor recuperação para os pacientes. (EOH et al., 2021; HANNA; GAIDHANE; CHOUDHARI, 2024; REINISCH et al., 2022)
- **Plataforma Versius®:** A **Cambridge Medical Robotics** desenvolveu o sistema **Versius®**, que foi projetado para ser mais acessível e adaptável a diferentes ambientes hospitalares, oferecendo uma alternativa flexível ao Da Vinci com foco em ergonomia aprimorada e menor curva de aprendizado. (EOH et al., 2021)
- **Inteligência Artificial (IA) e Cirurgia Autônoma:** A integração de **IA e aprendizado de máquina** tem permitido o desenvolvimento de robôs que podem executar tarefas cirúrgicas autônomas ou semi-autônomas, como a dissecção de tecidos e o posicionamento de câmeras, reduzindo a intervenção humana e aumentando a precisão e a segurança. (BRAMHE; PATHAK, 2022;; EOH et al., 2021; SARSAM et al., 2022; WILLIAMSON; SONG, 2022)
- **Realidade Aumentada (RA):** A **realidade aumentada** tem se integrado à cirurgia robótica para fornecer aos cirurgiões uma visão mais detalhada e sobreposta do campo cirúrgico, auxiliando na navegação durante procedimentos complexos e melhorando a precisão em tempo real. (SARSAM et al., 2022; SZABÓ; ÖRSI; CSUKONYI, 2024)
- **Sistemas de Navegação 3D e Feedback Tátil:** As plataformas mais recentes estão começando a incorporar **feedback tátil** e navegação tridimensional aprimorada para compensar a falta de sensibilidade tátil dos sistemas robóticos tradicionais, aumentando a segurança dos procedimentos.

Esses avanços demonstram o contínuo desenvolvimento da cirurgia robótica, trazendo mais precisão, segurança e acessibilidade, com o objetivo de tornar a tecnologia uma parte fundamental da prática cirúrgica global. (BRAMHE; PATHAK, 2022; BRAR et al.,

3.2 Benefícios da Cirurgia Robótica

A cirurgia robótica trouxe uma série de vantagens significativas tanto para os pacientes quanto para os cirurgiões. Entre os principais benefícios estão:

- **Maior precisão e controle:** A tecnologia robótica permite aos cirurgiões realizar movimentos com uma precisão inigualável. Os braços robóticos articulados podem girar em mais direções do que a mão humana, proporcionando melhor acesso a áreas anatômicas difíceis. Isso é particularmente útil em procedimentos complexos, como a remoção de tumores ou cirurgias em espaços confinados. (BRAMHE; PATHAK, 2022; BRAR et al., 2024; FARBER et al., 2021; REINISCH et al., 2022; SARSAM et al., 2022; SHUGABA et al., 2022; XIE et al., 2024)
- **Melhoria na visualização:** Os sistemas robóticos oferecem visão tridimensional (3D) de alta definição, aumentando a profundidade e a clareza das imagens do campo cirúrgico. Isso ajuda os cirurgiões a distinguir melhor os tecidos e a realizar dissecções mais precisas, especialmente em cirurgias delicadas, como as de cabeça e pescoço. (VO et al., 2020; XIE et al., 2024)
- **Menos invasividade:** Assim como a laparoscopia, a cirurgia robótica é minimamente invasiva, o que significa que são feitas pequenas incisões no paciente. Isso leva a menos trauma cirúrgico, menor dor pós-operatória, menos perda de sangue e menores taxas de complicações, como infecções. (MA et al., 2020; SARSAM et al., 2022)
- **Recuperação mais rápida:** Devido às pequenas incisões e à precisão dos movimentos robóticos, os pacientes tendem a se recuperar mais rapidamente em comparação com cirurgias tradicionais abertas. Isso resulta em um tempo de internação hospitalar mais curto, retorno mais rápido às atividades normais e menores taxas de readmissão. (BRAR et al., 2024; SARSAM et al., 2022; SZABÓ; ÓRSI; CSUKONYI, 2024; XIE et al., 2024)
- **Menos fadiga para o cirurgião:** A cirurgia robótica melhora a ergonomia para o cirurgião, já que eles operam sentados em um console, em vez de ficarem de pé por longos períodos. Isso reduz a fadiga física e mental, especialmente em procedimentos longos, e pode prolongar a carreira dos cirurgiões. (CEPOLINA; RAZZOLI, 2024; XIE et al., 2024;)
- **Cirurgia à distância (Telecirurgia):** Uma das inovações mais promissoras da cirurgia robótica é a possibilidade de telecirurgia, onde cirurgiões podem operar pacientes em locais remotos utilizando braços robóticos controlados à distância. Isso é especialmente relevante para áreas geograficamente isoladas ou em situações onde especialistas qualificados não estão fisicamente presentes. A telecirurgia já foi utilizada em situações militares e ambientes precários, e a

evolução contínua dessa tecnologia pode revolucionar o acesso a cuidados médicos especializados. Além disso, a combinação de robótica com inteligência artificial e realidade aumentada tem o potencial de expandir ainda mais essa capacidade, permitindo que cirurgiões colaborem em tempo real em diferentes partes do mundo. (SARSAM et al., 2022; WILLIS et al., 2024; XIE et al., 2024)

3.3 Desafios da Cirurgia Robótica

Apesar dos avanços impressionantes, a cirurgia robótica enfrenta diversos desafios, que incluem:

- **Altos custos:** A aquisição, manutenção e operação dos sistemas robóticos, como o Da Vinci, são significativamente caros. A introdução de novas plataformas, como o Versius® e o Senhance, busca oferecer alternativas mais acessíveis, mas o alto custo de implementação ainda é uma barreira para muitos hospitais, especialmente em países em desenvolvimento. Esses altos custos também impactam diretamente os pacientes, elevando o preço dos procedimentos cirúrgicos. (BRAMHE; PATHAK, 2022; BRAR et al., 2024; MORRELL et al., 2021; SARSAM et al., 2022; WANG; AMBANI, 2021; XIE et al., 2024)
- **Curva de aprendizado:** O treinamento em cirurgia robótica demanda tempo e dedicação para que os cirurgiões alcancem proficiência. Ferramentas como o GEARS (Avaliação Global de Habilidades Robóticas) e simuladores têm sido essenciais para acelerar o aprendizado, mas a curva inicial permanece íngreme, especialmente para cirurgiões sem experiência em laparoscopia. Mesmo após o treinamento, a eficiência tende a melhorar somente após a realização de várias cirurgias. (MORRELL et al., 2021; WANG; AMBANI, 2021)
- **Ausência de feedback tátil:** Uma limitação técnica importante da cirurgia robótica é a falta de feedback tátil, que impede os cirurgiões de sentir a resistência dos tecidos durante o procedimento. Isso pode ser problemático em cirurgias que requerem um nível elevado de sensibilidade, como as realizadas em áreas delicadas ou próximas de nervos e vasos sanguíneos. (REINISCH et al., 2022; XIE et al., 2024)
- **Limitações tecnológicas:** Embora os robôs cirúrgicos estejam cada vez mais avançados, a integração de tecnologias como inteligência artificial (IA) e realidade aumentada (RA) ainda enfrenta desafios. A latência em cirurgias à distância, por exemplo, é uma preocupação significativa. Apesar de avanços na telecirurgia, como a realização de cirurgias em locais remotos, a latência de transmissão pode comprometer a precisão dos movimentos robóticos. (EOH et al., 2021; SARSAM et al., 2022; SZABÓ; ÓRSI; CSUKONYI, 2024; WILLIAMSON; SONG, 2022)
- **Riscos de falhas técnicas:** Como qualquer sistema tecnológico, os robôs cirúrgicos estão sujeitos a falhas mecânicas e de software. A confiabilidade dos sistemas é essencial para garantir a segurança do paciente, mas interrupções

inesperadas durante os procedimentos podem colocar a vida dos pacientes em risco. Embora os sistemas contem com mecanismos de segurança e redundância, o risco de falhas ainda é uma preocupação considerável. (MORRELL et al., 2021)

- **Treinamento e aceitação:** Além da curva de aprendizado, há desafios relacionados à aceitação da cirurgia robótica por parte dos cirurgiões e dos pacientes. Fatores psicológicos, como a confiança na tecnologia, influenciam significativamente sua aceitação. A falta de compreensão dos benefícios e a percepção de riscos podem gerar desconfiança tanto por parte dos cirurgiões quanto dos pacientes. (CHEN et al., 2024; GRASSO et al., 2019; MORRELL et al., 2021; SARSAM et al., 2022)
- **Integração do aprendizado de máquina (ML) e inteligência artificial (IA):** A cirurgia robótica em urologia tem permitido a coleta de grandes volumes de dados, facilitando a aplicação de ML para melhorar a prática cirúrgica. Isso inclui o treinamento e a avaliação de habilidades, a seleção de candidatos cirúrgicos, cirurgias autônomas e a verificação de margens cirúrgicas em tempo real. No entanto, a plena adoção dessas tecnologias ainda é limitada pela disponibilidade de conjuntos de dados de alta qualidade, além de questões relacionadas à segurança da informação e à integração eficiente dessas ferramentas em operações ao vivo. (BRAMHE; PATHAK, 2022; EOH et al., 2021; SARSAM et al., 2022; WILLIAMSON; SONG, 2022)

3.4 Comparação com Outras Técnicas Cirúrgicas

A cirurgia robótica se destaca por suas vantagens em relação a técnicas tradicionais e minimamente invasivas, como a laparoscopia e a cirurgia aberta. Aqui estão as principais comparações:

- **Cirurgia Aberta:** A cirurgia robótica oferece uma alternativa menos invasiva e mais precisa do que a cirurgia aberta tradicional. Além de minimizar a perda sanguínea, reduzir a dor pós-operatória e o tempo de recuperação do paciente, a cirurgia robótica pode diminuir significativamente o risco de complicações operatórias. Contudo, a cirurgia aberta ainda pode ser preferida em casos específicos de alta complexidade, quando o acesso direto e amplo ao campo cirúrgico é fundamental ou em locais onde a tecnologia robótica não está disponível. (BRAMHE; PATHAK, 2022; MA et al., 2020; MOGLIA et al., 2022; REINISCH et al., 2022; SARSAM et al., 2022; SHUGABA et al., 2022)
- **Laparoscopia:** Embora a laparoscopia também seja uma técnica minimamente invasiva e amplamente utilizada, a cirurgia robótica supera algumas limitações dessa técnica. Os sistemas robóticos oferecem uma visão 3D de alta definição, maior amplitude de movimento e precisão cirúrgica superior, principalmente em procedimentos complexos e de longa duração, nos quais a ergonomia e o controle dos instrumentos são essenciais para evitar a fadiga do cirurgião. A

laparoscopia, por outro lado, mantém-se como uma opção mais acessível, com menor custo e disponibilidade mais ampla em locais com menos recursos financeiros. (BRAR et al., 2024; MA et al., 2020; MOGLIA et al., 2022; OHUCHIDA, 2020; WONG; CROWE, 2023)

- **Cirurgia Assistida por Computador:** A cirurgia assistida por computador (CAN) é uma alternativa valiosa, particularmente em procedimentos que exigem precisão, como a colocação de parafusos pediculares em cirurgias da coluna. Contudo, a cirurgia robótica tem demonstrado maior acurácia e menor exposição à radiação, proporcionando maior segurança ao paciente e ao cirurgião durante procedimentos complexos. (WILLIS et al., 2024)
- **Novas Perspectivas e Considerações Finais:** Apesar das vantagens da cirurgia robótica em relação às técnicas tradicionais, os altos custos associados ao equipamento e à manutenção, além da necessidade de treinamento especializado, são desafios que limitam sua adoção em larga escala. O contínuo avanço tecnológico, incluindo o uso de inteligência artificial e realidade aumentada, poderá trazer inovações significativas, como sistemas mais acessíveis e procedimentos cada vez mais autônomos.

Estudos futuros ainda são necessários para validar plenamente a superioridade da cirurgia robótica em termos de desfechos clínicos e econômicos. A implementação de treinamentos padronizados, como a Avaliação Global de Habilidades Robóticas (GEARS), e a adaptação dos sistemas para diferentes especialidades cirúrgicas, são passos fundamentais para a consolidação dessa tecnologia na prática clínica. (EOH et al., 2021; SHEETZ; CLAFLIN; DIMICK, 2020; BRAMHE; PATHAK, 2022; SARSAM et al., 2022; WILLIAMSON; SONG, 2022; MORRELL et al., 2021; WANG; AMBANI, 2021; SZABÓ; ÓRSI; CSUKONYI, 2024)

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia robótica representa um avanço significativo na medicina, transformando o cenário cirúrgico com melhorias em precisão, segurança e recuperação pós-operatória. Ao longo das últimas décadas, o desenvolvimento dessa tecnologia, desde sistemas pioneiros até os mais modernos, como o Da Vinci Xi, demonstrou benefícios claros tanto para os pacientes quanto para os cirurgiões, com menor trauma cirúrgico, menos complicações e tempos de recuperação mais rápidos. (BRAMHE; PATHAK, 2022; EOH et al., 2021; REINISICH et al., 2022; SARSAM et al., 2022; SHUGABA et al., 2022; SZABÓ; ÓRSI; CSUKONYI, 2024)

Apesar dessas vantagens, a cirurgia robótica ainda enfrenta desafios consideráveis. Os altos custos de aquisição e manutenção dos equipamentos, bem como a curva de aprendizado íngreme para os cirurgiões, limitam sua adoção em larga escala, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, a ausência de feedback tátil e os riscos de

fallas técnicas são preocupações importantes que precisam ser abordadas. Tecnologias emergentes, como a inteligência artificial (IA) e a realidade aumentada (RA), prometem melhorar a eficácia e segurança dos sistemas robóticos, mas ainda há obstáculos a serem superados, como a latência em cirurgias à distância e a necessidade de integração eficiente dessas tecnologias nas práticas cirúrgicas. (BRAMHE; PATHAK, 2022; EOH et al., 2021; MORRELL et al., 2021; REINISICH et al., 2022; SARSAM et al., 2022; SZABÓ; ÓRSI; CSUKONYI, 2024; WANG; AMBANI, 2021; WILLIAMSON; SONG, 2022; WILLIS et al., 2024)

Estudos futuros são essenciais para validar de forma conclusiva a superioridade da cirurgia robótica em comparação às técnicas tradicionais, especialmente em termos de custo-benefício e desfechos clínicos. A expansão do treinamento especializado e a padronização de currículos, como o GEARS, são passos cruciais para a consolidação dessa tecnologia. À medida que os avanços continuam, espera-se que a cirurgia robótica se torne mais acessível, eficiente e autônoma, beneficiando uma parcela maior da população e ampliando as possibilidades de tratamento em diversas especialidades cirúrgicas. (SHEETZ; CLAFLIN; DIMICK, 2020)

5 | CONCLUSÃO

A cirurgia robótica tem se consolidado como uma das inovações mais transformadoras da medicina contemporânea, proporcionando avanços significativos na precisão cirúrgica, na segurança dos procedimentos e na recuperação dos pacientes. Desde seus primeiros passos nos anos 1980 até os desenvolvimentos mais recentes, como a integração de inteligência artificial e realidade aumentada, essa tecnologia tem demonstrado um potencial crescente em diversas especialidades cirúrgicas.

Embora as vantagens da cirurgia robótica sejam claras, como a menor invasividade e a maior acurácia, desafios importantes permanecem, incluindo o alto custo de implementação e manutenção, a curva de aprendizado íngreme e as limitações tecnológicas, como a ausência de feedback tático. Esses fatores limitam a adoção da tecnologia em escala global, especialmente em contextos com restrições orçamentárias.

Para que a cirurgia robótica atinja seu pleno potencial, é crucial que os esforços contínuos de inovação tecnológica sejam acompanhados por investimentos em treinamento especializado e no desenvolvimento de sistemas mais acessíveis. A padronização de currículos de formação, como a Avaliação Global de Habilidades Robóticas (GEARS), e a implementação de novas plataformas tecnológicas, como o aprendizado de máquina e a automação de tarefas, são passos fundamentais para garantir o uso seguro e eficaz dessa tecnologia em larga escala.

No futuro, espera-se que a cirurgia robótica continue a evoluir, com inovações que melhorem a sua eficiência, acessibilidade e integração em diversas especialidades. No

entanto, são necessários mais estudos para validar a superioridade dessa tecnologia sobre métodos convencionais, tanto em termos de resultados clínicos quanto de viabilidade econômica. Somente com esses avanços será possível consolidar a cirurgia robótica como um padrão global de atendimento cirúrgico, melhorando significativamente a qualidade dos cuidados de saúde.

REFERÊNCIAS

1. BRAMHE, S.; PATHAK, S. S. Robotic Surgery: A Narrative Review. *Cureus*, 15 set. 2022.
2. BRAR, G. et al. Robotic surgery: public perceptions and current misconceptions. *Journal of Robotic Surgery*, v. 18, n. 1, p. 84, 22 fev. 2024.
3. CEPOLINA, F.; RAZZOLI, R. Review of robotic surgery platforms and end effectors. *Journal of Robotic Surgery*, v. 18, n. 1, p. 74, 13 fev. 2024.
4. CHEN, I.-H. A. et al. Evolving robotic surgery training and improving patient safety, with the integration of novel technologies. *World Journal of Urology*, v. 39, n. 8, p. 2883–2893, 6 ago. 2021.
5. CHEN, Z. et al. Towards safer robot-assisted surgery: A markerless augmented reality framework. *Neural Networks*, v. 178, p. 106469, out. 2024.
6. EOH, K. J. et al. Comparative Survival Outcome of Robot-Assisted Staging Surgery Using Three Robotic Arms versus Open Surgery for Endometrial Cancer. *Yonsei Medical Journal*, v. 62, n. 1, p. 68, 2021.
7. FARBER, S. H. et al. Robotics in Spine Surgery: A Technical Overview and Review of Key Concepts. *Frontiers in Surgery*, v. 8, 23 fev. 2021.
8. GRASSO, S. et al. Status of Robotic-Assisted Surgery (RAS) in the Department of Defense (DoD). *Military Medicine*, v. 184, n. 9–10, p. e412–e416, 1 out. 2019.
9. HANDA, A.; GAIDHANE, A.; CHOUDHARI, S. G. Role of Robotic-Assisted Surgery in Public Health: Its Advantages and Challenges. *Cureus*, 23 jun. 2024.
10. MA, R. et al. Machine learning in the optimization of robotics in the operative field. *Current Opinion in Urology*, v. 30, n. 6, p. 808–816, nov. 2020.
11. MOGLIA, A. et al. Ensemble deep learning for the prediction of proficiency at a virtual simulator for robot-assisted surgery. *Surgical Endoscopy*, v. 36, n. 9, p. 6473–6479, 12 set. 2022.
12. MOLLIQAJ, G. et al. Role of Robotics in Improving Surgical Outcome in Spinal Pathologies. *World Neurosurgery*, v. 140, p. 664–673, ago. 2020.
13. MORRELL, A. L. G. et al. The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 48, 2021.
14. OHUCHIDA, K. Robotic Surgery in Gastrointestinal Surgery. *Cyborg and Bionic Systems*, v. 2020, 4 jan. 2020.

15. REINISCH, A. et al. Robotic operations in urgent general surgery: a systematic review. *Journal of Robotic Surgery*, v. 17, n. 2, p. 275–290, 21 jun. 2022.
16. SARSAM, M. et al. Robotic development: ‘patients’ safety always comes first’. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, v. 34, n. 6, p. 1052–1053, 1 jun. 2022.
17. SHEETZ, K. H.; CLAFLIN, J.; DIMICK, J. B. Trends in the Adoption of Robotic Surgery for Common Surgical Procedures. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 1, p. e1918911, 10 jan. 2020.
18. SHUGABA, A. et al. Should All Minimal Access Surgery Be Robot-Assisted? A Systematic Review into the Musculoskeletal and Cognitive Demands of Laparoscopic and Robot-Assisted Laparoscopic Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 26, n. 7, p. 1520–1530, jul. 2022.
19. SZABÓ, B.; ŐRSI, B.; CSUKONYI, C. Robots for surgeons? Surgeons for robots? Exploring the acceptance of robotic surgery in the light of attitudes and trust in robots. *BMC Psychology*, v. 12, n. 1, p. 45, 24 jan. 2024.
20. VO, C. D. et al. Robotic Spine Surgery: Current State in Minimally Invasive Surgery. *Global Spine Journal*, v. 10, n. 2_suppl, p. 34S-40S, 28 abr. 2020.
21. WANG, R. S.; AMBANI, S. N. Robotic Surgery Training. *Urologic Clinics of North America*, v. 48, n. 1, p. 137–146, fev. 2021.
22. WILLIAMSON, T.; SONG, S.-E. Robotic Surgery Techniques to Improve Traditional Laparoscopy. *JSLS : Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*, v. 26, n. 2, p. e2022.00002, 2022.
23. WILLIS, M. A. et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2024, n. 7, 23 jul. 2024.
24. WONG, S. W.; CROWE, P. Workflow disruptions in robot-assisted surgery. *Journal of Robotic Surgery*, v. 17, n. 6, p. 2663–2669, 10 out. 2023.
25. XIE, S. et al. Robot Assisted Laparoscopic Surgery in Gynaecology: An Evolving Assistive Technology. *Surgical Innovation*, v. 31, n. 3, p. 324–330, 6 jun. 2024.

CAPÍTULO 6

ESTUDO DA QUALIDADE DO AR NA CONSTRUÇÃO CIVIL

Data de submissão: 06/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

José Carlos Pereira Júnior

Universidade de Uberaba, Programa de Mestrado em Engenharia Química

RESUMO - No ambiente da construção civil nota-se partículas suspensas em grandes quantidades na forma de substâncias ou misturas. A poeira é definida como pequenas partículas de matéria sólida, de variadas origens, estruturas e composições, enquanto o particulado é um conjunto de poluentes constituídos de poeiras, fumaças e todo tipo de material sólido e líquido que se mantém suspenso na atmosfera por causa de seu pequeno tamanho, causando problemas na saúde. A forma mais comum de entrada das poeiras e particulados no organismo, se dá pela inalação. Este estudo tem por objetivo descrever os dados levantados experimentalmente da qualidade do ar em ambiente da construção civil para garantir uma melhora na qualidade do ar e preservação da saúde dos trabalhadores. Os aparelhos da Air Quality® (JD-3002) e Bomba de Amostragem de Ar, irão detectar a presença de gases e particulados em um canteiro de obra em condomínio fechado na cidade de Uberaba-MG. Algumas vezes

o ambiente apresenta teores de CO₂, temperatura e particulados superiores ao estabelecido por normas, os mesmos deverão ser reduzidos. A identificação e caracterização dos poluentes auxilia na aplicação de ações de melhorias para obtenção de redução dos mesmos nos ambientes dos canteiros de obra.

PALAVRAS-CHAVE: Canteiro de Obra. Qualidade do Ar. Ar Ambiente. Construção Civil. Substâncias Toxicas. Resíduos.

ABSTRACT - In the construction environment, suspended particles can be seen in large quantities in the form of substances or mixtures. Dust is defined as small particles of solid matter, of varying origins, structures and compositions, while particulates are a set of pollutants made up of dust, smoke and all types of solid and liquid material that remain suspended in the atmosphere because of their small size, causing health problems. The most common way in which dust and particulates enter the body is through inhalation. This study aims to describe experimentally collected data on air quality in a construction environment to ensure an improvement in air quality and preservation of workers' health. The Air Quality® devices (JD-3002) and Air

Sampling Pump will detect the presence of gases and particulates on a construction site in a gated community in the city of Uberaba-MG. Sometimes the environment has levels of CO₂, temperature and particulates higher than those established by standards, which must be reduced. The identification and characterization of pollutants helps in the application of improvement actions to reduce them in construction site environments.

KEYWORDS: Construction Site. Air Quality. Ambient Air. Civil Construction. Toxic Substances. Waste.

1 | INTRODUÇÃO

Muitas das vezes, a poeira, os gases e particulados, são encarados como meros materiais soltos e suspensos no ar atmosférico. Esses materiais se fazem presente de forma especial na construção civil. De forma particular, os canteiros de obras, geram e movimentam a poeira, resultando resíduos poluentes, como: concreto quebrado, gesso desgastado, madeira cortada, solo desestabilizado, descartes irregulares, entre outros. Suas complicações vão além do incômodo visual, em sua maioria, causando danos à saúde dos trabalhadores e do meio ambiente.

A indústria da construção civil tem sido a razão de discussões quanto à necessidade de se almejar o desenvolvimento sustentável por apresentar-se como grande consumidora de recursos naturais e geradora de uma elevada quantidade de resíduos (Souza, 2004).

Segundo Cardoso e Araújo (2007), a etapa de construção no ciclo de vida do edifício corresponde por uma parcela significativa dos impactos causados pela construção civil no ambiente, principalmente os consequentes às perdas de materiais e à geração de resíduos e os referentes às interferências na vizinhança da obra e nos meios físicos, biótico e antrópico do local onde a construção é edificada.

Pittari (2009), expõe que a situação atual necessita de estudos nas atividades que geram impactos negativos ao meio ambiente, que inclua novos conceitos, tecnologias, técnicas construtivas, equipamentos, componentes, materiais e produtos. Com o aumento da população no mundo e avanços tecnológicos em construções modernas, existe a necessidade de um maior número de habitações e infraestrutura, e que apesar das interferências causadas às empresas, profissionais e acadêmicos da respectiva área não tem dado a merecida importância.

Já Barreto (2005), sobrepõe que a construção civil é uma indústria que gera grandes impactos ambientais, desde a extração das matérias-primas necessárias para a produção de materiais, os serviços nos canteiros de obra até a finalidade dada aos resíduos gerados, acarretando grandes alterações na paisagem urbana, junto de áreas degradadas.

Durante a fase de extração dos materiais ou matérias-primas para a construção civil o volume das áreas degradadas depende do tipo de mineração, da quantidade de materiais retirados e dos rejeitos produzidos (Ambiente Brasil, 2007). De acordo com Bitar (1997), quando se trata dos recursos minerais, essa extração tem gerado um conjunto de

efeitos indesejáveis que podem ser denominados improdutividade e, além disto, o setor mineral é um dos maiores usuários de energia, o que contribui para a poluição do ar e o aquecimento global (Brasil, 2007).

Na fase de fabricação de materiais de construção também provoca impactos negativos. Como exemplo, toma-se a indústria cimenteira, que no Brasil é responsável pela geração de mais de 6% do total de CO₂ gerado (Brasil, 2007).

Em construção de edifícios, muitas pesquisas e planejamentos são feitos para identificar as potencialidades do terreno, e é também nessa fase de execução das obras de construção civil que vários impactos são provocados, como os consequentes da perda de materiais, os referentes à interferência no entorno da obra e nos meios biótico, físico e antrópico do local da edificação (Cardoso; Araújo, 2004).

Segundo a Seplan (2007), nesta fase de construção o ar é afetado pelas partículas em suspensão, o ambiente pelos ruídos e gases emitidos por máquinas, veículos e equipamentos. Pensar na qualidade do ar na construção civil pode evitar que vários problemas ocorram após a obra, como a multiplicação de bactérias e os incômodos com paredes mofadas, por exemplo.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é verificar os níveis de impurezas, monitorar a presença dos agentes contaminantes, além de criar estratégias para redução das impurezas existentes no ar no ambiente de trabalho da construção civil (canteiro de obras).

2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Material particulado

Material Particulado (MP) é um poluente constituído de poeiras, fumaças e todo conjunto de material sólido e líquido que se 41º Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados (ENEMP) mantém suspenso na atmosfera por causa de seu pequeno tamanho. O MP é uma das formas de poluição mais encontradas nos grandes centros urbanos (Cetesb, 2008; Who, 2005).

De acordo com Baird (2002) existem muitas denominações comuns para as partículas atmosféricas, onde: poeiras e fuligens referem-se a sólidos, enquanto névoa e neblina referem-se a líquidos. Em um aerossol é um conjunto de partículas sólidas e/ou gotículas líquidas dispersas no ar. A principal fonte de contaminação por partículas é a produção de aerossóis secundários a partir de contaminantes gasosos primários, quando possuem a presença de ácidos (H₂SO₄ ou NH₄HSO₄) torna-se mais propícia a formação de partículas secundárias na atmosfera devido à reatividade oferecida por estas moléculas (Stern, 1968).

2.2 Classificação das poeiras e efeitos sobre o organismo humano

Estudos da CETESB (2013), as poeiras podem ser classificadas segundo algumas características básicas tais como: forma, origem e tamanho/distribuição da partícula.

As poeiras ocupam um lugar de destaque entre os contaminantes químicos industriais do ar devido aos seus efeitos que podem agir sobre a saúde dos trabalhadores. Os riscos ocupacionais podem originar desde um simples incômodo inicial até doenças mais graves como pneumoconiose e câncer (Fundacion Mapfre, 1991; Brain, 1979). Alguns dos principais efeitos produzidos pelas poeiras no organismo são: efeitos fibrogênicos, cancerígenos, tóxicos sistêmicos, cutâneos e irritantes. A probabilidade de uma pessoa sofrer um determinado dano para sua saúde devido às condições de trabalho, gerados pela inalação de material particulado teoricamente tóxico, requer a medição de concentrações usualmente mássicas, já que a mesma está relacionada ao tamanho das partículas, sendo classificada de acordo com seu diâmetro. O que se denomina fração inalável, torácica e respirável, pode ser melhor entendida na Figura 01, com a demonstração do caminho seguido pelas mesmas ao serem inaladas.

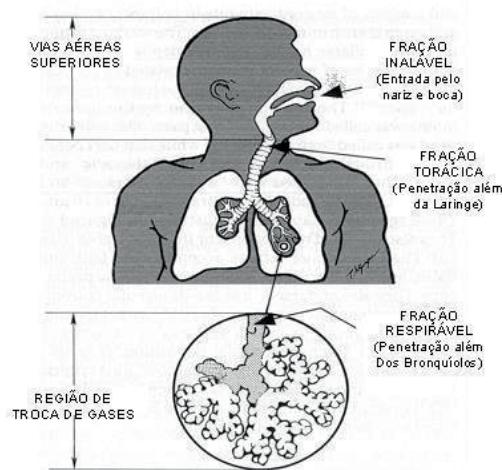


Figura 01: Caminho seguido pela poeira.

Figura 1 - Caminho seguido pela poeira. Representação esquemática das principais regiões do trato respiratório e sua correspondência com as frações inalável, torácica e respirável. Fonte: ACGIH, 1989.

O material particulado, também pode aumentar a turbidez atmosférica e reduzir a visibilidade, e ainda podem se formar partículas a partir de outros contaminantes gasosos (Stoker, 1981).

O Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA nº 491/2018, que revogou e substituiu a Resolução CONAMA nº 3/1990), adotou novos padrões de medição de qualidade do ar, que servem de parâmetro para o controle da poluição no país.

O efeito de cada tipo de poeira tóxica inalada depende da região de deposição, associada com o tamanho das partículas, e da concentração de poeira no ambiente. O Índice de Qualidade do Ar (IQA) é representado por um valor numérico calculado a partir de funções lineares descontínuas em cinco faixas de valores que variam de zero a ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Resolução CONAMA nº 491/2018).

2.3 Poluentes atmosféricos

Em todo o mundo, milhões de pessoas sofrem, dia após dia, por causa de poluentes atmosféricos (Lorensetti, 2024). Mais concentrados em cidades mais industrializadas, tais poluentes são compostos por gases, material particulado e partículas sólidas de diferentes composições.

Estes compostos também são causadores de efeitos negativos para toda a sociedade, causando problemas de saúde para a população, além de afetar a economia e o meio ambiente.

Exatamente por isso, ter detalhes sobre os principais poluentes atmosféricos e entender qual é o risco que cada um deles podem causar à saúde é essencial para que o setor tome medidas para reduzir a emissão.

Presentes em todo o mundo, os poluentes atmosféricos estão cada vez mais se unindo às substâncias presentes no ar que respiramos. Os poluentes atmosféricos existem sob a forma de gases e de partículas que podem ser naturais e artificiais. Os principais são: material particulado que é constituído por poeiras, fumaças e quaisquer tipos de materiais sólidos e líquidos, os materiais particulados se mantêm suspensos na atmosfera, principalmente em razão do diâmetro reduzido; os óxidos de enxofre que são gases tóxicos e incolores emitidos por fontes naturais ou por fontes antropogênicas, podendo também reagir com outros compostos na atmosfera, formando material particulado de diâmetro reduzido. Dentre os óxidos de enxofre, o SO₂ (dióxido de enxofre) se destaca; o gás carbônico (CO₂) é o poluente número um do efeito estufa. Os principais responsáveis pela liberação excessiva desse gás na atmosfera são os setores industriais e de transportes; o monóxido de carbono (CO) é um dos poluentes atmosféricos mais conhecidos, por ser inflamável, incolor e inodoro, esse gás é altamente perigoso, com alta toxicidade, além de ser um asfixiante químico; entre outros, como o óxido de nitrogênio (NO), dióxido de nitrogênio (NO₂) e os hidrocarbonetos com suas subdivisões.

No Brasil, uma das leis mais representativas é a resolução 382/06 do Conama (Conselho Nacional do Meio Ambiente) que prevê limites máximos para a emissão dessas substâncias para fontes fixas.

Segundo Monteiro (1997), em relação aos processos industriais, os principais poluentes emitidos são SO₂ e material particulado. Já para Quadros (2008), o material particulado em suspensão no ar encontrado nas fases sólida e líquida, tem grande influência

na qualidade do ar em ambientes internos, e também externos e é considerado um dos agentes da poluição do ar.

2.4 Aspectos e impactos ambientais encontrados nos canteiros de obras

De acordo com a NBR 14001 (ABNT, 2015), alcançar um equilíbrio entre o meio ambiente, a sociedade e a economia é considerado fundamental para que seja possível satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazer as suas necessidades. O objetivo do desenvolvimento sustentável é alcançado com o equilíbrio dos três pilares da sustentabilidade. As expectativas da sociedade em relação ao desenvolvimento sustentável, à transparência e à responsabilização por prestar contas têm evoluído com a legislação cada vez mais rigorosa, crescentes pressões sobre o meio ambiente, decorrentes de poluição, uso ineficiente de recursos, gerenciamento impróprio de rejeitos, mudança climática, degradação dos ecossistemas e perda de biodiversidade. Com isso, as organizações têm adotado uma abordagem sistemática na gestão ambiental, com a implementação de sistemas de gestão ambiental que visam contribuir com o pilar ambiental da sustentabilidade.

3 I MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia adotada para a elaboração deste trabalho voltou-se à realização de uma pesquisa documental em livros, artigos e outros textos, a fim de se obter conceitos e informações relevantes sobre o tema de pesquisa que é a poeira no ambiente de trabalho da construção civil e seus impactos.

Foi selecionado o canteiro de obras de construção civil, obras tipo residenciais, para identificar e levantar os agentes químicos contaminantes prejudiciais em um todo (Figura 02).



Figura 02: Obra residencial – Condomínio Fechado Uberaba MG

Fonte: do Autor – 2022

Será realizado o monitoramento da qualidade do ar para conhecer a qualidade do ar do ambiente de trabalho, avaliar os efeitos prováveis da poluição no ser humano, nas plantas e nos materiais e fornecer dados para ativar ações de emergência durante os períodos de trabalho e exposição ao ambiente.

O estudo será realizado utilizando o aparelho de medição da Air Quality Teste®, modelo JD-3002, Figura 3, onde detecta os gases Dióxido de Carbono (CO₂), Compostos Orgânicos Voláteis Totais (TVOC), Formaldeído que é um produto comum da oxidação atmosférica de compostos orgânicos voláteis (HCHO), temperatura e umidade e a Bomba de amostragem de ar, Figura 4, padrão para coleta de poeiras inaláveis e partículas respiráveis.



JD-3002 Air Quality Teste.

Figura 03: Modelo aparelho utilizado na medição dos gases.



Bomba de Amostragem de ar.

Figura 04: Bomba de amostragem de ar, com sensor eletrônico de fluxo laminar.

Amostrador IOM – Marca Gilian.

3.1 Definição da área de estudo

Uberaba está localizada na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, tem uma

população de aproximadamente 333.783 habitantes (IBGE, 2019). Está numa posição geográfica estratégica, distante cerca de 500 km de centros urbanos nacionais de grande importância, como São Paulo, Belo Horizonte, Goiânia e Brasília. Interligada por meio de rodovias federais e estaduais. Conta também com um ramal ferroviário da Ferrovia Central Atlântica (FCA), como mostra Figura 5. A Figura 6 mostra um terreno em condomínio fechado com início de uma construção.

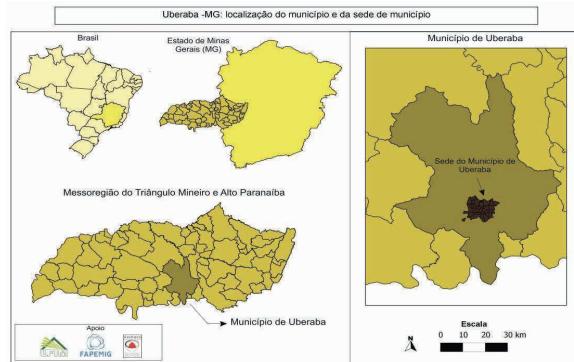


Figura 05- Localização de Uberaba (MG)

Fonte: Reis, 2013



Figura 06: Obra residencial – Condomínio Fechado Uberaba MG

Fonte: do Autor – 2022

Serão realizadas cinco visitas técnicas em canteiros de obra, envolvendo atividades de trabalho diferentes. Sendo elas: em local aberto, em ambiente semiaberto, no barracão da obra, no depósito de materiais e em dia que se efetua a carga e descarga de materiais na obra.

4 | RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se que com os resultados das medições seja possível avaliar se os parâmetros de poluição do ar atendem aos limites de tolerância, aceitáveis conforme estabelece os órgãos competentes (Quadro 1). Assim, será possível estabelecer estratégias para redução das impurezas existentes no ar no ambiente de trabalho da construção civil.

CO ₂ (ppm)	A Resolução nº 9/2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece que a concentração máxima permitida de CO ₂ no ambiente seja de 1000 ppm, isto é, 0,1% da composição do ar. Muitos cientistas, especialistas em climatologia e governos nacionais progressistas concordam com o Dr. Hansen que 350 ppm é um nível “seguro” de dióxido de carbono.
TVOC (mg/m ³)	De acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente não deve, em espaços interiores destinados a uma presença mais prolongada, ser excedido continuamente o valor de TVOC na área de 1 até 3 mg/m ³ . Com a sua faixa de medição de 0,00 a 9,99 mg/m ³ e uma resolução de 0,01 mg/m ³ , é possível registar de forma fiável com o BQ16 as concentrações mais pequenas de VOC no ar dos espaços interiores.
HCHO (mg/m ³)	O formaldeído é um gás incolor. O odor irritante indica, frequentemente, a sua presença numa concentração superior a 0,2 ppm. As principais fontes de formaldeído são os materiais dos edifícios, os contraplacados, os tecidos/decoração, tintas, líquidos de limpeza, materiais de isolamento térmico e acústico como a fibra de vidro, adesivos, vernizes e cosméticos, etc. (4; 10). As concentrações nos espaços interiores dependem das fontes presentes, da ventilação, da temperatura interior e exterior, e da humidade. As concentrações de formaldeído também variam ao longo do dia, e da estação do ano. Os resultados das medições podem ser comparados com as várias normas existentes, devendo os níveis nos espaços interiores em avaliação ser inferiores a 0,1 ppm (4). De acordo com o Decreto-Lei nº 79/2006 a concentração máxima de referência de formaldeído é de 0,1 mg/m ³ (0,08 ppm).
Temperatura (°C)	Segundo a NR17, do Ministério do Trabalho, a temperatura do ambiente de trabalho onde são executadas atividades intelectuais como nos laboratórios, escritórios, sala de desenvolvimento e projetos, deve ficar entre 20 e 23 graus centígrados, com umidade relativa inferior a 40%.
Umidade (%RH)	Segundo a OMS, a umidade relativa do ar ideal para saúde é entre 50% e 80% – por isso quando o nível fica entre 20% e 30% as regiões entram em estado de atenção. A umidade do ar a 10%, por exemplo, é um nível compatível com o do Deserto do Saara, por exemplo.
MP (μm)	Podemos classificar a poeira de acordo com o tamanho e quanto aos efeitos sobre o sistema respiratório. Fração Inalável: diâmetro menor que 100 μM. Fração Torácica: diâmetro menor que 25 μM. Fração Respirável: diâmetro menor que 10 μM.

Quadro 1 - Níveis aceitáveis, segundo ANVISA, CONAMA nº 491/2018, NR 17 e CONAMA 493/2019 atualizada em 05 de junho de 2019.

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2023

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao identificar as fontes de poluição do ar no canteiro de obras será possível criar estratégias de mitigação do impacto que os poluentes avaliados podem causar, tanto para o meio ambiente, quanto para a saúde dos trabalhadores. Assim, esse estudo poderá contribuir para melhorar as condições de trabalho nos canteiros de obra, uma vez que, a maioria das atividades desenvolvidas nos canteiros de obra não estão normalizadas com os limites de tolerância propostos pelos órgãos competentes. Nota-se que no mesmo local de trabalho, a alternância do tolerável com o não tolerável, muda conforme as condições laborais executadas, bem como a influência das intempéries locais. Para estudos futuros, poderá contribuir para outra forma de levantamento e identificação de novos elementos presentes no ar atmosférico no ambiente da construção civil, como: poeira contendo sílica, fibras, poeira metálica, irradiação solar, fumaça, entre outros. Outro ponto, são os elementos que ao entrarem em contato com a corrente de ar e a temperatura ambiente, cria uma dispersão atmosférica que acaba tendo uma influência na qualidade do ar. A mesma poderá ser analisada e quantificada seu fator de relevância na qualidade do ar. Também pode-se analisar as doenças ocupacionais e suas consequências aos trabalhadores conforme seu limite de exposição.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Uberaba (UNIUBE); à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), em especial ao projeto em andamento e projeto atual da FAPEMIG APQ- 01203-23; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio disponibilizado para o desenvolvimento deste estudo.

NOMENCLATURA

- Diâmetro (micrômetros) [μm]
- Parte Por Milhão [ppm]
- Porcentagem [%] Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]
- Volume (miligramas/metro cúbico) [mg/m³]

REFERÊNCIAS

AMBIENTE BRASIL. **Recuperação de áreas degradadas.** 2007. Disponível em: <https://ambientes.ambientebrasil.com.br/gestao/areas_degradadas/conceitos_gerais_e_historico.html>. Acesso em: 18 jun. 2023.

ARAÚJO, V. M. **Práticas Recomendadas para a Gestão Mais Sustentável de Canteiros de Obras.** 2009. 203 f. Dissertação (Mestrado) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 12264**: Sistema da gestão ambiental – Requisitos com orientação para uso. Rio de Janeiro, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 14001**: Sistema da gestão ambiental – Requisitos com orientação para uso. Rio de Janeiro, 2004.

BAIRD, C. **Química Ambiental**. Tradução de María Angeles Lobo Recio; Luiz Carlos Marques Carrera. Porto Alegre: Bookman, 2002. 622 p.

BATALHA, O. M. (Coord.) Introdução à engenharia de produção. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

BARBOSA, M.; TEIXEIRA, E. N.; HENRIQUE, O. S.; Resíduo institucional: Estudo de caso Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo da Universidade Estadual de Campinas, 09/2007, *24º Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental*, Vol. 1, pp.1-14, Belo Horizonte, MG, Brasil, 2007

BARRETO, I. M. C. B. N. **Gestão de resíduos na construção civil**. Aracaju: SENAI/SE; SENAI/DN; COMPETIR; SEBRAE/SE; SINDUSCON/SE, 2005. 28p. il. Disponível em: https://www.sindusconse.com.br/sinduscon/arquivos/GESTO%20DE%20RESDUOS%20NA%20CONSTRUO%20CIVIL%20-%20Barreto_%20Ismeralda%20Maria%20Castelo%20Banco.pdf

BIRD, R. B.; STEWART, W. E.; LIGHTFOOT, E. N. **Fenômenos de transporte**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC. 2004. 838 p.

BITAR, O. Y. **Avaliação da Recuperação de áreas degradadas por mineração na Região Metropolitana de São Paulo**. São Paulo: 1997. 185 p. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3134/tde-25102001-165349/publico/Tese.PDF>

BRASIL. **Ministério das Cidades**. Secretaria de Saneamento Ambiental. 2007. Disponível em: <<http://www.cidados.gov.br/index.php?option=content&task=section&id=17&menupid=215&menutp=saneamento>> Acesso em: 28 jul. 2023

CARDOSO, F.; ARAÚJO, V. **Projeto tecnologias para a construção habitacional mais sustentável**. Finep Habitare. PCC-USP n. 2386/4. 2004. Disponível em: <<http://www.pcc2540.pcc.usp.br/material%202006/habitare%20impactos%20canteiro%2030%206%202006.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2023

CARDOSO, F.; ARAÚJO, V. M. **Projeto tecnologias para a construção habitacional mais sustentável**. 2007. São Paulo. **Levantamento do estado da arte: Canteiro de obras**. São Paulo: Habitação Mais Sustentável. 2007. Disponível em: https://labeee.ufsc.br/sites/default/files/documents/tecnologias-para-construcao-mais-sustentavel/HabitacaoMaisSustentavel_D2.6_canteiro_o_bras.pdf

CETESB - COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. **APÊNDICE 7. Resolução CONAMA nº 491, de 19/11/2018**. Tabela A – Padrões Nacionais de Qualidade do Ar (Resolução CONAMA nº 491, de 19/11/2018). Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/wp-content/uploads/sites/28/2021/05/Apendice-7-Qualidade-do-Ar-2020.pdf>

CETESB - COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. **Relatório da qualidade do ar de São Paulo**. 2008

CETESB - COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. **Qualidade do ar - Poluentes**. 2013. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/poluentes/>

CETESB - COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. **Qualidade do ar.** 2013. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/padroes-de-qualidade-do-ar/>

CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Resolução Conama 001.** Brasília, 1986. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama>

CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Resolução Conama no 003 de 12/04/1990.** Publicado no DOU em 06 de julho de 1990. Disponível em: <https://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/MMA/RE0003-280690.PDF>

CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Resolução Conama no 382 de 26/12/2006.** Publicado no DOU em 10 de junho de 2005. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=106471>.

CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Resolução Conama no 491 de 19/11/2018.** Publicado no DOU em 21 de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=369516>.

CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Resolução Conama no 493 de 24/06/2019.** Publicado no DOU em 05 de junho de 2019. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=378831>.

FUNDACIÓN MAPFRE. **Manual de Higiene Industrial.** Editorial MAPFRE, Espanha, 1991

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Uberaba:** população estimada [2019]. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/uberaba/panorama>. Acesso em: 23 jul. 2023

ISO. **Air Quality - Particle Size Definitions for Healthrelated Sampling.** Technical Report ISO/TR 7708, Genebra, 1983

LORENSETTI, R. **Poluentes atmosféricos: o que são e os riscos deles.** Coontrol – Tecnologia em combustão de 14 de fevereiro 2024. Disponível em: <https://blog.coontrol.com.br/poluentes-atmosfericos/>

MONTEIRO, A. M. **Avaliação das condições atmosféricas no entorno do complexo termelétrico Jorge Lacerda para controle da qualidade do ar.** Dissertação (Mestrado em Geografia) - Pós-graduação em Geografia. Universidade Federal de Santa Catarina, 1997. 86p

MURPHY, C.H. **Handbook of Particles Sampling and Analysis Methods.** Verlag Chemie International, Flórida, 1984.

NORMA DE HIGIENE OCUPACIONAL – NHO 08 – Procedimento Técnico – **Coleta de material particulado sólido suspenso no ar de ambientes de trabalho.** FUNDACENTRO, 2009

NBR 14001 – SISTEMAS DE GESTÃO AMBIENTAL – REQUISITOS COM ORIENTAÇÃO PARA USO. Terceira edição 06/10/2015. Válida a partir de 06/11/2015. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7603373/mod_resource/content/2/NBRISO14001%20-%202015.pdf

NR 18 – CONDIÇÕES E MEIO AMBIENTE DE TRABALHO NA INDÚSTRIA DA CONSTRUÇÃO.

PITTARI, Bruno. **Impacto Ambiental do Canteiro de Obras.** 2009. 61 f. Escola Politécnica, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2009.

QUADROS, M. E. Qualidade do ar em ambientes internos hospitalares: parâmetros físico-químicos e microbiológicos. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental – Florianópolis – SC – 2008. 134p.

SEPLAN – Governo do Estado do Tocantins. **Centro de Recepção de Visitantes do Parque Estadual do Jalapão.** 2007. Disponível em: <http://www.seplan.to.gov.br/site/dma/areas_protegidas /site/jalapao/rima_crvpej/rima/capitulo12_medidas_mitigadoras1.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2023.

SOUZA, U. E. L. Diagnóstico e combate à geração de resíduos na produção de obras de construção de edifícios: uma abordagem progressiva. Revista Ambiente Construído, Porto Alegre, v. 4, n. 4, p. 33-46, out./dez. 2004. Disponível em: <<http://www.antac.org.br/AmbienteConstruido/pdf/revisada/artigos/Doc118123.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

STERN, A. C. Air pollution- Volume 1: Air Pollution and Its effects. Washington, v1, 1968.

STOKER, H. S. Química Ambiental- Contaminación Del aire y del agua. Barcelona, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre.** Atualização em 2005. Disponível em www.who.int acessado em agosto de 2023.

CAPÍTULO 7

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PELE

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Alécio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Natália Guedes Jorge

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7462137489523746>

Daniel Ferreira Leite

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS

<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

Ígor Víctor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Jaqueleine Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

RESUMO: O câncer de pele é uma das principais preocupações de saúde pública no mundo, em especial o do tipo melanoma. Em geral, ao contrário de outros tipos, o câncer de pele é de mais fácil identificação e diagnóstico. Quando identificado no estágio inicial da doença, em muitos casos, apenas com a realização da excisão cirúrgica o paciente apresenta grandes chances de cura. No entanto, em casos avançados, outros tratamentos mais complexos são necessários, como a radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Nos últimos anos, novas intervenções terapêuticas têm sido desenvolvidas, especialmente para o tratamento do melanoma metastático, como drogas imunoterápicas e terapias-alvo. Neste capítulo, são apresentados, de forma sumarizada, os tratamentos convencionais e os inovadores para o câncer de pele que estão disponíveis no Brasil e no mundo, com ênfase para os tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Além disso, são apresentados os tratamentos mais recentes que ainda estão em fase de testes clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de pele não melanoma, melanoma, tratamento convencional, tratamento inovador.

THERAPEUTIC APPROACHES FOR SKIN CANCER

ABSTRACT: Skin cancer is one of the major public health concerns worldwide, particularly melanoma. In general, unlike other types of cancer, skin cancer is easier to identify and diagnose. When detected in the early stages, surgical excision alone often offers a high chance of cure. However, other, more complex treatments are required in more advanced cases, such as radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. In recent years, new therapeutic interventions have been developed, especially for the treatment of metastatic melanoma, including immunotherapeutic drugs and targeted therapies. This chapter summarizes both conventional and innovative treatments for skin cancer available in Brazil and worldwide, based on approvals from regulatory agencies, emphasizing treatments available in the Brazilian Unified Health System (SUS). Additionally, it presents the most recent treatments that are still in clinical trial phases.

KEYWORDS: non-melanoma skin cancer, melanoma, conventional treatment, innovative treatment.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de pele representa uma crescente preocupação global ao sistema de saúde, com previsão de significativo aumento nas próximas duas décadas (Dachani et al., 2024). Sua incidência, em constante aumento, está associada principalmente à exposição prolongada à radiação solar ultravioleta (UV). Além da radiação UV, fatores como predisposição genética, histórico familiar e características individuais, como o fototipo de pele, também elevam o risco de desenvolver essa doença.

Dividido em dois grandes grupos, o câncer de pele compreende o tipo melanoma e o não melanoma, este último, que divide-se em carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), abrangendo assim uma variedade de manifestações fenotípicas que

exigem também uma variedade de tratamentos. Enquanto os cânceres não melanoma correspondem a cerca de 30% dos tumores malignos no Brasil (INCA, 2022), sendo o CBC responsável por 80% desses casos (Khan et al., 2022; INCA, 2022), o melanoma, embora menos prevalente, cerca de 1%, é responsável por 90% das mortes associadas ao câncer de pele devido à sua alta capacidade metastática (Dachani et al., 2024).

A detecção precoce é fundamental para o sucesso do tratamento em todos os tipos de câncer de pele, permitindo intervenções menos invasivas e aumentando as chances de cura da pessoa. Para os cânceres não melanoma, tratamentos cirúrgicos, como a excisão simples e a cirurgia de Mohs, oferecem excelentes taxas de sucesso, especialmente quando o diagnóstico é realizado nas fases iniciais (Ou-Yang, Zheng e Mills, 2023). Já o melanoma, devido à sua agressividade, frequentemente exige uma abordagem terapêutica mais ampla, que inclui, além da cirurgia, modalidades como radioterapia, quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia.

Tradicionalmente, as opções terapêuticas para o câncer de pele têm se apoiado em três pilares principais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia excisional é amplamente reconhecida como uma intervenção essencial, especialmente para estágios iniciais da doença. Em relação a radioterapia e a quimioterapia, embora sejam fundamentais no controle da progressão do câncer, apresentam uma limitação importante, a falta de seletividade. Sua ação não é seletiva, ambas as terapias atingem tanto células tumorais quanto células saudáveis, o que resulta em efeitos adversos significativos para os pacientes.

Com o avanço da medicina, novas terapias, como a terapia-alvo e a imunoterapia, têm emergido como promissoras por sua capacidade de atuar de maneira mais seletiva sobre as células cancerígenas, reduzindo os danos colaterais e aumentando a eficácia dos tratamentos. A evolução no tratamento do câncer de pele reflete um compromisso contínuo com a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, além de um esforço global para desenvolver terapias mais eficazes e acessíveis.

Para que novos medicamentos sejam disponibilizados ao público, eles precisam passar por rigorosos processos de aprovação conduzidos por órgãos regulatórios especializados em cada país. No contexto internacional, órgãos como o FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, a EMA (European Medicines Agency) na União Europeia, a PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) no Japão, a TGA (Therapeutic Goods Administration) na Austrália e a NMPA (National Medical Products Administration) na China, são responsáveis por garantir que medicamentos e tratamentos atendam a critérios rigorosos de segurança, eficácia e qualidade antes de serem disponibilizados à população. No Brasil, esse papel é desempenhado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que desempenha papel semelhante aos órgãos internacionais.

Após a aprovação pela ANVISA, o medicamento poderá ser comercializado no Brasil, o que já permite sua aplicação no setor privado de planos suplementares de saúde.

Contudo, para que o tratamento seja oferecido no Sistema Único de Saúde (SUS), ele deve passar pela avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que decide sobre a incorporação de novas tecnologias de saúde.

Neste contexto, o objetivo a seguir é oferecer um panorama das diferentes abordagens terapêuticas disponíveis e em desenvolvimento para o tratamento do câncer de pele.

2 | ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PELE

O progresso na compreensão da biologia do câncer de pele nas últimas décadas tem sido notável, porém o tratamento da doença ainda apresenta limitações significativas, e a taxa de sobrevida global para muitos pacientes permanece baixa (Khan et al., 2022). A definição do tratamento depende da confirmação histopatológica e do estadiamento da doença, aspectos cruciais para determinar a melhor abordagem a ser utilizada. Existem diversas opções terapêuticas disponíveis, algumas já consolidadas e outras em fase de testes clínicos em aprovação pelas agências regulatórias internacionais e do Brasil (Hasan et al., 2023). De forma geral, essas abordagens terapêuticas podem ser divididas em dois grandes grupos: convencionais e não convencionais.

2.1 Abordagens terapêuticas convencionais

As abordagens terapêuticas convencionais são aquelas que não apresentam especificidade celular, ou seja, além de matar as células tumorais, em maior ou menor grau, elas também matam células saudáveis, promovendo toxicidade ao organismo. As abordagens terapêuticas convencionais incluem cirurgia, curetagem e eletrodissecção, criocirurgia, radioterapia, terapia fotodinâmica e quimioterapia. Detalhes de cada tratamento serão apresentados a seguir:

2.1.1 Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento mais eficaz para o câncer de pele em estágio inicial e na ausência de doença metastática (Joyce, 2017). Ela representa um passo fundamental no tratamento eficaz e na prevenção da recorrência do câncer de pele. Dentre os principais procedimentos nesta categoria estão excisão convencional e cirurgia micrográfica de Mohs, ambos com alta taxa de sucesso e capacidade de garantir margens seguras. Durante o procedimento, além do tumor, uma porção de pele saudável ao redor da lesão é removida (ampliação de margem) para reduzir o risco de recorrência, especialmente em casos localizados. A quantidade de tecido removido é determinada pela espessura do tumor, pois quanto maior esta espessura, maior a margem de segurança requerida. Além das cirurgias citadas, convencional e de Mohs, outras como curetagem e eletrodessecção e criocirurgia para tratar câncer de pele, são descritas a seguir.

Cirurgia excisional simples: esse tipo de cirurgia é indicado para remover lesões benignas, como os nevos melanocíticos, cistos epidérmicos, pequenos lipomas e lesões de câncer de pele que têm margens bem delimitadas. Durante a cirurgia excisional, o tumor, juntamente com parte do tecido normal ao seu redor, é cuidadosamente removido com um bisturi (Figura 1). Essa abordagem demonstra altas taxas de cura, e pode ser empregada no caso de tumores recorrentes.

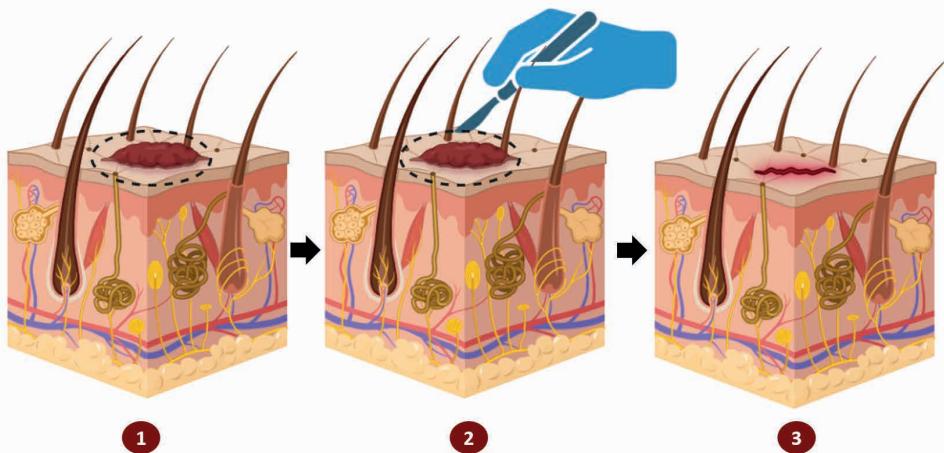


Figura 1. Cirurgia excisional simples. 1) Delimitação do local da excisão; 2) Retirada do tumor e de pele saudável utilizando um bisturé; 3) Sutura.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Cirurgia micrográfica de Mohs (CMM): é o tratamento de escolha para câncer de pele não melanoma de alto risco. Geralmente é realizado quando o câncer é do tipo recorrente e quando a conservação do tecido é necessária (Hasan et al., 2023). Este procedimento cirúrgico é indicado para o tratamento dos tipos mais comuns de câncer de pele, como o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o carcinoma das células de Merkel. Esta cirurgia envolve a remoção “camada por camada” do tecido afetado, seguida de análise microscópica imediata para garantir a remoção completa das células cancerígenas (Figura 2). Este processo é repetido até que não sejam detectadas mais células malignas, minimizando assim a remoção desnecessária de tecido saudável. Em contraste com a excisão cirúrgica simples, a CMM permite o exame de 100% das margens periféricas (Joyce, 2017). A CMM tem sido reconhecida como o método de melhor cicatrização e menos invasivo de tratamento do câncer de pele. Além disso, representa uma abordagem útil para lesões lentigo maligna (*melanoma in situ*) clinicamente mal definidas. No entanto, seu uso geralmente não é suportado para melanoma invasivo (JOYCE, 2017), pois, neste caso há necessidade de margens de excisão mais amplas. Além disso, é realizado a identificação de células tumorais através de colorações imunohistoquímicas especiais com

uso dos marcadores SOX-10, HMB-45, e Melan-A, que não são rotineiramente utilizados na técnica de Mohs (Dass *et al.*, 2021). Essa técnica permite corar melanócitos, possibilitando diferenciar uma lesão de lentigo maligna (lesão pré-maligna) de um lentigo senil (lesão benigna associada ao envelhecimento da pele).

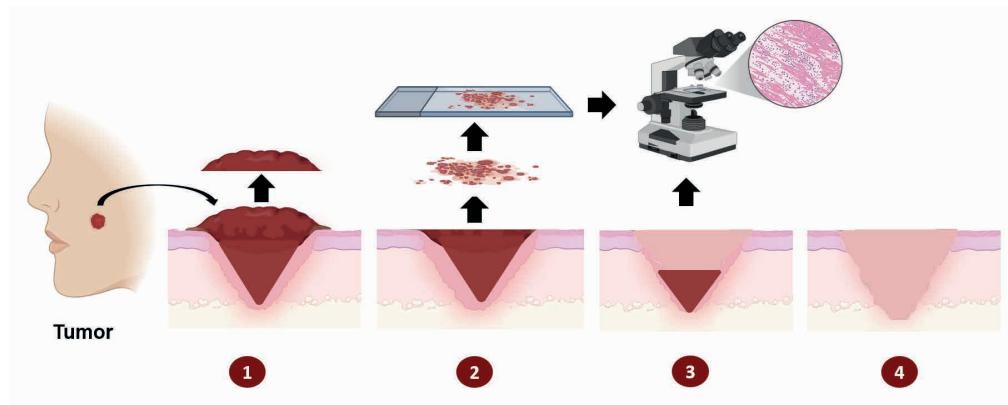


Figura 2. Procedimento para cirurgia microscópica de Mohs usada para a remoção do tumor da pele. 1) Remoção da porção visível do tumor; 2) A camada da pele removida é dividida em seções e examinadas microscopicamente; 3) Processo de remoção da pele com tecido cancerígeno para posterior análise microscópica; 4) Processo de remoção é repetido até que evidências microscópicas mostrem que todo o tecido cancerígeno foi removido.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Curetagem e Eletrodessecção

Acuretagem isolada ou em combinação com eletrodissecção tem sido muito utilizada para o tratamento do câncer de pele (Graham, 2021), em especial para o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo de baixo risco (Kim *et al.*, 2018). A curetagem é utilizada para remover lesões benignas como verrugas, queratoses seborreicas e algumas lesões pré-cancerígenas, bem como em certos casos de câncer de pele que se encontram na camada superior da epiderme, como carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular.

A curetagem é um procedimento cirúrgico superficial que utiliza um instrumento de cureta, que é uma pequena colher ou alça afiada com bordas cortantes (Figura 3A). Após anestesia local, o médico utiliza a cureta para raspar suavemente o tecido anormal da pele, removendo-o em camadas finas. Em seguida da curetagem é realizada a eletrodissecção, também conhecida como eletrocirurgia ou eletrocoagulação. Durante o procedimento de eletrodissecção é aplicada uma corrente elétrica de alta frequência e baixa voltagem no tecido anormal, utilizando um instrumento especializado chamado eletrocautério (Figura 3B). A corrente elétrica produz calor, que é usado para destruir as células do tecido, coagulando simultaneamente os vasos sanguíneos para minimizar o sangramento.

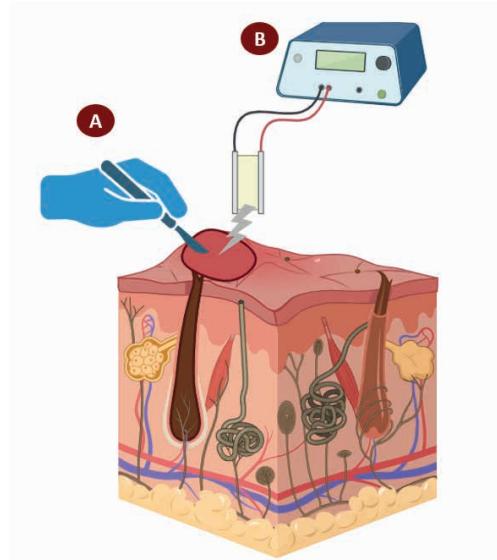


Figura 3: A) Procedimento de Curetagem e B) Eletrodissecção no tratamento do câncer de pele.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Criocirurgia: também conhecida como crioterapia, crioablação ou terapia de congelamento, é um procedimento rápido e simples, minimamente invasivo utilizado para destruir células cancerígenas e tecidos anormais (Pustinsky *et al.*, 2023). No tratamento do câncer de pele, é utilizada para alterações pré-cancerígenas como queratoses actínicas, bem como alguns tipos de câncer de pele de baixo risco, como carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas superficiais. Além disso, a criocirurgia também pode ser utilizada para certos tumores internos (NCI, 2021). A criocirurgia é um tratamento local, o que significa que é direcionado para uma parte específica do corpo. Neste sentido, durante o procedimento na pele, o médico dermatologista aplica nitrogênio líquido ou outro agente criogênico diretamente na lesão cancerosa (Figura 4). O frio extremo induz a formação de cristais de gelo dentro das células seguido de vasoconstrição, o que resulta em necrose do tecido isquêmico (Patel *et al.*, 2023), levando à destruição das células cancerígenas. Após o tratamento, o tecido congelado se desprende e é substituído por tecido saudável durante o processo de cicatrização. A crioterapia é considerada um tratamento adequado para carcinoma basocelular cutâneo de baixo risco, caracterizado por padrão de crescimento superficial, tamanho pequeno e localizações anatômicas de baixo risco do tronco e extremidades (Chen *et al.*, 2022).

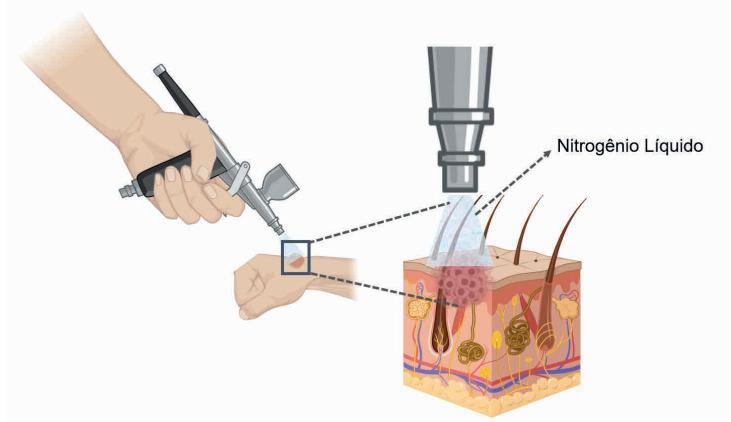


Figura 4. Procedimento de Criocirurgia.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

2.1.2 Radioterapia

A radioterapia é uma abordagem terapêutica não cirúrgica que emprega radiações ionizantes como os raios-X ou a radiação gama para destruir células tumorais ou inibir sua proliferação. Essas radiações ionizantes danificam diretamente o DNA, impedindo a divisão celular ou dando início ao processo de morte celular. Esse tipo de tratamento é frequentemente usado como uma intervenção de redução de volume pré-operatória para facilitar a excisão cirúrgica, bem como no pós-operatório para controlar a doença microscópica residual ou em combinação com tratamento sistêmico.

Em situações em que a cirurgia é inviável devido ao estágio avançado da doença, presença de comorbidades ou alto risco de complicações, como em áreas anatomicamente complexas (pálpebras, nariz ou lábios) ou condições hemorrágicas, a radioterapia pode ser uma opção viável (Chua *et al.*, 2019; Cives *et al.*, 2020). Esse tratamento é indicado principalmente para casos avançados de carcinoma basocelular e espinocelular, especialmente em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia (Likhacheva *et al.*, 2020). Para melanomas, embora menos comum, a radioterapia pode ser uma alternativa para pacientes que não são candidatos à cirurgia (Hospital Sírio-Libanês, 2024).

As aplicações da radioterapia são, geralmente, diárias e durante o procedimento, as radiações são invisíveis e indolores. O número de aplicações necessárias pode variar de acordo com a extensão e a localização do tumor, dos resultados dos exames e do estado de saúde do paciente. Esse tipo de tratamento também pode ser indicado pelo oncologista para o melanoma ou como tratamento paliativo para esse tipo de câncer de pele, para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. De acordo com a localização do tumor, a radioterapia pode ser feita de duas formas distintas, sendo elas:

Radioterapia externa ou teleterapia: é um tratamento local, o que significa que é direcionada a uma parte específica do corpo. A radiação é emitida por uma máquina, chamada de acelerador linear que fica afastada do paciente, direcionado ao local a ser

tratado. Dependendo da localização do tumor, diferentes níveis de radiação são usados. Para tumores superficiais, como o câncer de pele, é usada a radiação de baixa energia, pois não precisa penetrar profundamente no corpo. Os tratamentos são realizados geralmente diariamente, pois há necessidade de intervalos para recuperação dos tecidos vizinhos e minimização de eventuais efeitos colaterais (Hospital Sírio-Libanês, 2024).

Braquiterapia: é uma abordagem terapêutica altamente eficaz para tumores cutâneos. O procedimento é realizado cirurgicamente sob orientação de imagem. Consiste na colocação de radioisótopos dentro do tumor (braquiterapia intersticial) ou perto das lesões do tumor (plesioterapia) de forma direta por meio de cateteres, fornecendo uma dose muito precisa e concentrada de radiação para a área afetada (Skowronek, 2015; Chargari et al., 2019). A fonte de radiação sai do aparelho, percorre cateteres que são ligados aos aplicadores e irradia próximo à área a ser tratada. Depois, a fonte retorna ao aparelho fazendo o mesmo trajeto. Esse tratamento é geralmente realizado uma vez por semana, durante três semanas. Comparado a radioterapia externa, a braquiterapia apresenta vantagens, pois está associada a uma menor taxa de complicações. Além disso, após o tratamento, as taxas de recorrência do câncer de pele não melanoma são baixas, especialmente para lesões pequenas e superficiais, com bons a excelentes resultados funcionais e estéticos (Skowronek, 2015).

2.1.3 Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento minimamente invasivo que envolve a interação de três componentes: (a) agentes fotossensibilizadores, como ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou metilaminolevulinato (MAL); (b) luz (lasers ou LEDs, do inglês *Light Emitting Diode*, que significa Diodo Emissor de Luz); e (c) oxigênio, resultando na morte celular por necrose ou apoptose (Hua et al., 2021). No tratamento do câncer de pele, a TFD é utilizada principalmente para eliminar células tumorais de cânceres superficiais, como os carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas *in situ*, além de lesões pré-cancerígenas, como queratoses actínicas (Oluwajembola et al., 2024).

Para o melanoma avançado, a TFD é considerada uma possível terapia paliativa, mas enfrenta desafios importantes, como a resistência do melanoma. Essa resistência está relacionada ao aprisionamento de drogas citotóxicas nos melanossomos, à presença de melanina, ao aumento das defesas antioxidantes, a defeitos nas vias apoptóticas, à evasão imunológica e à estimulação da neoangiogênese (Baldea et al., 2019).

A TFD pode ser administrada de quatro maneiras: 1) tópica, por meio de cremes ou géis; 2) intravenosa; 3) por injeção direta na área tratada; ou 4) por via oral. Na modalidade tópica, um pró-fármaco fotossensibilizador em creme, como o metilaminolevulinato ou o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), é aplicado na área da pele afetada. Após a aplicação, a área é exposta à luz, o que ativa o pró-fármaco, convertendo-o em protoporfirina IX (PpIX), um fotossensibilizador fluorescente. Esse composto ativo acumula-se seletivamente nas células tumorais devido a alterações metabólicas específicas dessas células, como anormalidades na síntese do heme e o ambiente tumoral alterado, influenciado por

oncogenes que aumentam os níveis de PpIX (McNicholas, MacGregor e Gleadle, 2019). Nas células tumorais, a PpIX gera espécies reativas de oxigênio como o superóxido (O_2^-) e o oxigênio singlete (1O_2) (Dachani et al., 2024) (Kim; Chang, 2023), desencadeando apoptose e ativando o sistema imunológico por meio da liberação de mediadores inflamatórios, o que também contribui para a morte celular (Figura 5).

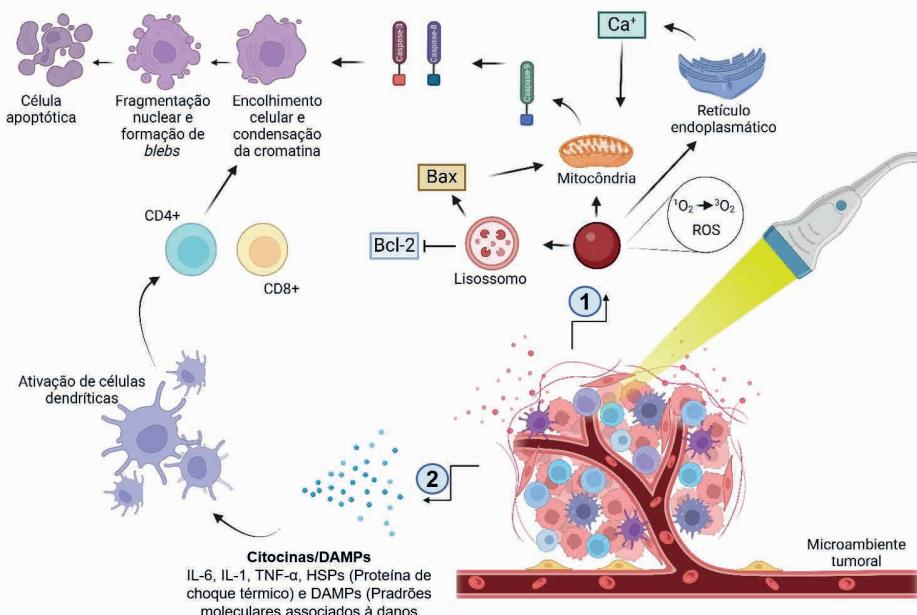


Figura 5: Ilustração do mecanismo da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer. 1) A ativação do fotossensibilizador pela luz externa de um comprimento de onda específico resulta no estado singlete, que é seguido pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que é a principal causa da apoptose das células tumorais. 2) A terapia fotodinâmica ativa o sistema imunológico, liberando mediadores inflamatórios como IL-6, IL-1 e TNF-alfa, proteína de choque térmico (PHS) e DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Danos), que causam a morte de células tumorais.

Fonte: Adaptado de Hasan et al., 2023.

No final de 2023, físicos e engenheiros da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) desenvolveram uma nova abordagem para a terapia fotodinâmica (TFD), uma técnica promissora para o tratamento de cânceres de pele não melanoma, como o carcinoma basocelular superficial e nodular, o tipo de câncer mais comum no Brasil. Essa inovação foi recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para ser incluída no Sistema Único de Saúde (SUS). Em parceria com o Ministério da Saúde, a TFD começará a ser implementada em várias unidades de saúde em todo o país ao longo de 2024, oferecendo uma alternativa eficaz no combate ao câncer de pele.

A TFD desenvolvida no Brasil é considerada única no mundo com duplo sistema na mesma plataforma capaz de diagnosticar em tempo real e tratar a doença no mesmo dia, evitando mutilações e procedimentos dolorosos (Ministério da Saúde, 2023). Durante

o diagnóstico, uma substância fotossensibilizadora identifica as células cancerígenas por fluorescência. Em seguida, ao ser ativada pela luz, ela gera espécies reativas de oxigênio que destroem essas células por um processo chamado de citotoxicidade fotodinâmica, oferecendo um tratamento menos invasivo e mais eficiente.

2.1.4 Quimioterapia

A quimioterapia é amplamente utilizada como terapia adjuvante, administrada após a cirurgia, ou neoadjuvante, aplicada antes da remoção de um tumor, além de ser empregada em tratamentos paliativos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os agentes quimioterápicos atuam impedindo o crescimento e a divisão das células cancerígenas, interferindo na síntese de DNA e RNA, inibindo diretamente a replicação do material genético e a transcrição, o que compromete a capacidade das células de proliferar. Além disso, muitos quimioterápicos bloqueiam a mitose ao impedir a correta separação dos cromossomos durante a divisão celular, interrompendo o ciclo celular em fases críticas. Outro mecanismo de ação consiste na formação de ligações covalentes com DNA, RNA ou proteínas, o que altera permanentemente a estrutura e a função dessas biomoléculas, levando ao acúmulo de danos irreparáveis, desencadeando a ativação de mecanismos de morte celular, como a apoptose (Min; Lee, 2022).

Esses medicamentos podem ser administrados de diferentes formas, como comprimidos, injeções intravenosas ou tratamentos tópicos. Apesar de sua importância no combate ao câncer, a quimioterapia apresenta desafios significativos, como baixa solubilidade, biodisponibilidade limitada, farmacocinética inadequada e distribuição não seletiva. Como resultado, os pacientes frequentemente sofrem com os efeitos colaterais como fadiga, náusea, vômito, febre, cardiotoxicidade, entre outros (Khan et al., 2022).

Nos últimos anos, a pesquisa tem se concentrado em tratamentos mais específicos e eficazes. Um exemplo é a terapia tópica, que tem mostrado bons resultados em alguns tipos de câncer de pele, como carcinoma basocelular e espinocelular. O creme ou creme de fluorouracil é aprovado no Brasil pela ANVISA e está incluído na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento de câncer de pele não melanoma, especialmente para lesões pré-cancerosas, como a ceratose actínica, e para o carcinoma basocelular superficial.

O Fluorouracil é um antimetabólito antineoplásico que interfere na síntese de DNA e RNA das células cancerígenas ao incorporar incorretamente fluoronucleotídeos e inibir a enzima timidilato sintase, essencial para a síntese de nucleotídeos, resultando na morte das células tumorais (Jahani et al., 2017; Anjum et al., 2024). Isso interrompe a síntese de proteínas essenciais para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas, levando à morte celular.

Embora ainda não existam tratamentos tópicos aprovados pela FDA e pela ANVISA para o melanoma, diversas opções de quimioterapia são amplamente utilizadas no tratamento do melanoma. Entre os principais quimioterápicos estão Dacarbazina, Temozolomida, Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatina e Carboplatina. Esses medicamentos

podem ser administrados de forma isolada ou combinada, como ocorre com a carboplatina e o paclitaxel, estratégia utilizada para aumentar a eficácia terapêutica.

A dacarbazina e a temozolomida são os agentes quimioterápicos mais utilizados no combate ao melanoma. A dacarbazina, em particular, é um agente alquilante empregado no tratamento do melanoma maligno metastático. Sua eficácia, no entanto, é limitada pela natureza hidrofílica do tecido canceroso, que exige doses maiores do fármaco, aumentando o risco de resistência e toxicidade.

Após administração intravenosa, a dacarbazina é metabolizada no fígado, gerando o composto ativo monometiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC) que se liga ao DNA das células tumorais, formando ligações cruzadas que impedem a replicação do DNA e provocam a morte celular (Świderski *et al.*, 2021). No Brasil, o uso da dacarbazina, isoladamente ou em combinação, é o único tratamento quimioterápico não cirúrgico disponível para melanoma metastático pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2014.

A temozolomida, um agente alquilante oral com característica lipofílica, foi desenvolvida como alternativa à dacarbazina. Sua estrutura química é baseada no anel de imidazotetrazina, diferentemente da dacarbazina, a temozolomida não requer ativação pelo fígado, sendo degradada quimicamente no trato gastrointestinal após a ingestão. Uma vez absorvida, atravessa a barreira hematoencefálica, tornando-se eficaz contra metástases cerebrais do melanoma (Zhu, 2013). Em condições fisiológicas normais, a temozolomida hidrolisa espontaneamente para formar o intermediário ativo 3-metil-(triazen-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). O MTIC se decompõe rapidamente para formar o íon metildiazônio reativo (diazometano) que reage com grupos nucleofílicos no DNA, resultando na metilação do DNA que ocorre com mais frequência nas posições N-7 ou O-6 dos resíduos de guanina. Essa metilação interfere na replicação do DNA, levando à quebra das fitas e à consequente morte das células tumorais (Zhu, 2013; Yang *et al.*, 2019).

3 | ABORDAGENS NÃO CONVENCIONAIS

As abordagens não convencionais, também denominada inovadoras, refere-se a uma estratégia de tratamento que apresenta maior especificidade de ação e menor toxicidade ao organismo, em comparação a algumas terapias convencionais. Essas abordagens incluem a terapia-alvo e imunoterapia, as quais são descritas a seguir.

3.2 Terapia-alvo

A terapia-alvo, também conhecida como terapia direcionada, é uma abordagem inovadora no tratamento do câncer que utiliza medicamentos especificamente projetados para interferir nas vias e processos moleculares essenciais para o crescimento e progressão do tumor (Joshi *et al.*, 2024). Esse enfoque visa minimizar os danos às células saudáveis, proporcionando uma alternativa mais precisa e eficaz em comparação com os tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia.

As terapias-alvo podem ser classificadas em duas categorias principais: drogas de moléculas pequenas e drogas de moléculas grandes. As drogas de moléculas pequenas são compostos orgânicos de baixo peso molecular (menos de 900 Da) que conseguem atravessar rapidamente membranas celulares. Elas modulam processos biológicos, atuando como sinalizadores, substratos, inibidores enzimáticos ou ligantes receptores (Ming *et al.*, 2024). Os nomes dessas drogas geralmente terminam em “-ibe”, como no caso de vemurafenibe, binimetinibe, dabrafenibe e encorafenibe. Diferente das drogas de moléculas pequenas, as drogas de moléculas grandes, representadas principalmente por anticorpos monoclonais, não conseguem entrar nas células, mas se ligam seletivamente a receptores ou proteínas expressas na superfície das células cancerígenas. Isso desencadeia citotoxicidade imunomediada, bloqueia as vias de sinalização celular ou entrega agentes citotóxicos diretamente às células cancerígenas, levando à sua destruição (Joshi *et al.*, 2024). Elas podem também marcar células cancerígenas para ataque pelo sistema imunológico, impedir seu crescimento, induzir a autodestruição celular ou transportar toxinas para destruí-las (NCI, 2024). Para essa classe de terapia, os nomes dessas terapias costumam terminar em “-mabe”, como ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe.

A compreensão do melanoma levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas que intervêm especificamente em genes mutantes e pontos de verificação imunológicos (Guo; Wang; Li, 2021). O melanoma é um dos tipos de câncer com maior incidência de mutações, sendo as mais comuns aquelas que ocorrem em genes relacionados a vias de sinalização celular, especialmente nas vias da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e na via da fosfonositídeo 3-quinase (PI3K).

A via MAPK, também conhecida como a via Ras-Raf-MEK-ERK, é um grupo de transdutores de sinal que promove o crescimento celular, a proliferação e inibe a apoptose (Arjun Khunger, Monica Khunger e Vamsidhar Velcheti, 2018). Já a via PI3K está associada ao crescimento celular e à resistência a terapias. Aproximadamente 90% dos casos de melanoma apresentam mutações nos genes envolvidos na via MAPK, sendo os mais frequentemente alterados BRAF, NRAS e KIT. O gene BRAF, por sua vez, é o que apresenta a mutação mais frequente em melanomas cutâneos, especialmente a mutação V600E, responsável por cerca de 80% das alterações (Yang *et al.*, 2020). Essas mutações resultam em uma ativação contínua da via BRAF/MEK/ERK, levando ao crescimento celular anormal.

A descoberta das mutações no gene BRAF em 2002, em especial a V600E, foi um marco que impulsionou o desenvolvimento de terapias-alvo para o tratamento do melanoma (Davies *et al.*, 2002). Essas terapias visam inibir especificamente componentes da via MAPK, bloqueando a proliferação das células cancerígenas e oferecendo um tratamento mais eficaz para pacientes com essas mutações.

Em um contexto clínico, a identificação da mutação, juntamente com outros fatores como o estádio da doença, a idade e a saúde geral do paciente, é essencial para determinar o tipo de tratamento mais adequado. A terapia-alvo atua inibindo seletivamente a mutação BRAF, interferindo na via de sinalização MAPK, que regula a proliferação e a sobrevivência das células do melanoma (Proietti *et al.*, 2020). Nos últimos dez anos, inibidores como

vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe foram aprovados pelo FDA para o tratamento de melanoma avançado com mutações BRAF, sendo que os dois primeiros podem ser utilizados de forma isolada (Guo; Wang; Li, 2021). Esses inibidores de moléculas pequenas se ligam preferencialmente à conformação ativa da quinase BRAF e ao ocupar competitivamente o sítio de ligação de ATP, eles estabilizam essa conformação ativa, resultando em potente inibição de BRAFV⁶⁰⁰ (Rheault et al., 2013; Proietti et al., 2020).

O vemurafenibe foi o primeiro inibidor BRAF aprovado pelo FDA, em 2011, para o tratamento de melanoma metastático BRAF V600E-mutante (Zaman, Wu e Bivona, 2019). Os resultados de um estudo de fase III mostraram que esse medicamento proporciona uma sobrevida livre de progressão de 5,3 meses e uma sobrevida global de 13,6 meses em pacientes com melanoma metastático com a mutação BRAF V600E (Chapman et al., 2011). Esses resultados foram significativamente superiores aos observados com o uso da dacarbazina, que apresentou uma sobrevida livre de progressão de apenas 1,6 meses e uma sobrevida global de 9,7 meses (Chapman et al., 2011). O dabrafenibe é similar ao vemurafenibe em eficácia, mas está associado a uma menor toxicidade cutânea, especialmente em relação à fotossensibilidade e hepatotoxicidade (Bowyer et al., 2015).

Por outro lado, o binimetinibe, um inibidor não competitivo da proteína quinase MEK1/2, foi aprovado em 2018 pela FDA em combinação com o encorafenibe para o tratamento de melanomas metastáticos. Dados de ensaios pré-clínicos e clínicos demonstram sua potente eficácia, especialmente em cânceres com mutações BRAF e NRAS (Tran e Cohen, 2020). A combinação desses medicamentos com inibidores da via MEK1 e MEK2 tem como alvo simultaneamente as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição mais intensa da sinalização intracelular e na diminuição da proliferação tumoral o que leva a uma melhor resposta terapêutica.

No Brasil, a terapia-alvo para o tratamento do melanoma ainda não está disponível pelo SUS, embora tenha sido recomendada para incorporação como tratamento de primeira linha para melanoma avançado, não-cirúrgico e metastático, conforme o relatório de recomendação nº 541 da Conitec. No entanto, terapias-alvo como vemurafenibe, cobimetinibe, trametinibe e dabrafenibe, bem como a encorafenibe, em combinação com binimetinibe, já estão aprovadas pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma metastático. Isso significa que esses tratamentos estão acessíveis apenas para pacientes que possuem planos de saúde privados ou outra forma de cobertura de saúde suplementar, excluindo os pacientes que dependem exclusivamente do SUS do acesso a essas terapias avançadas.

3.3 Imunoterapia

Os avanços mais recentes e significativos no campo da oncologia, estão ligados ao conceito de imunoterapia na terapêutica do câncer. A imunoterapia é um tratamento que utiliza o sistema imunológico do próprio paciente para combater o câncer (Joshi et al., 2024). Esse tipo de tratamento pode ser realizado de duas maneiras: 1) estimulando

ou aumentando as defesas naturais do sistema imunológico, para que ele trabalhe de forma mais eficaz ou inteligente na identificação e ataque às células cancerígenas; ou 2) produzindo em laboratório substâncias semelhantes aos componentes do sistema imunológico, e utilizando-as para restaurar ou melhorar a função do sistema imunológico na detecção e destruição das células cancerígenas (American Cancer Society, 2024).

A imunoterapia é atualmente um dos tratamentos mais modernos contra o câncer. No câncer de pele, particularmente do tipo melanoma, a imunoterapia tem mostrado resultados promissores, oferecendo uma nova esperança para pacientes com melanoma metastático. Dentre os tipos de imunoterapia empregadas no tratamento do câncer de pele aprovadas e em fase de estudo clínico estão os inibidores de pontos de verificação imunológica, as vacinas e os vírus oncolíticos.

3.3.1 Inibidores de pontos de verificação imunológica

Uma das estratégias mais prevalentes na imunoterapia consiste no uso de inibidores de pontos de verificação imunológica, também conhecidos como inibidores de checkpoint imunológico (Figura 7). Esses agentes removem os “freios” do sistema imunológico, permitindo-lhe identificar e combater as células cancerígenas. Os inibidores de checkpoint, demonstraram eficácia em diversas malignidades ao inibir pontos de verificação imunológicos como a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (Pandey *et al.*, 2022). Essa inibição ativa a função citotóxica das células T contra células cancerígenas, resultando em respostas duradouras em alguns pacientes. Entretanto, a ocorrência de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico, como reações autoimunes e inflamações, demanda um monitoramento rigoroso durante o tratamento (Joshi *et al.*, 2024).

CTLA-4 é uma proteína transmembrana de checkpoint imunológico expressa em células T regulatórias (Treg) e células T anárgicas. Anticorpos monoclonais humanos, como ipilimumabe e tremelimumabe, direcionados ao CTLA-4, demonstraram um potencial anticancerígeno significativo contra múltiplos tipos de melanoma (Chikuma, 2017). O ipilimumabe, em particular, recebeu aprovação para o tratamento de melanoma metastático irresecável e como terapia adjuvante em pacientes com melanoma de alto risco (Pandey *et al.*, 2022).

PD-1 é uma proteína transmembrana, membro da família CD28 que foi relatado como expresso em várias células T e em outras células do sistema imunológico, que desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune.

Ao se ligar aos seus ligantes de morte programada PD-L1 e PD-L2, o PD-1 inibe a ativação e a proliferação das células T, além de promover a apoptose dessas células. Medicamentos anti-PD-1 e anti-PD-L1 são um tipo de tratamento do câncer que aumenta a capacidade do sistema imunológico de combater a doença, inibindo as proteínas que as células cancerígenas usam para evadir as células imunes (Liu *et al.*, 2024).

No contexto do tratamento para os cânceres de pele basocelulares ou espinocelulares avançados, os inibidores Cemiplimabe e Pembrolizumabe são medicamentos administrados por infusão intravenosa, que tem como alvo a PD-1. Ao inibir a PD-1, esses fármacos podem potencializar a resposta imune, permitindo-a reconhecer e destruir as células cancerígenas. No melanoma, a desativação da PD-1, faz com que a resposta imunológica do organismo contra as células de melanoma aumente, consequentemente há uma redução no tamanho dos tumores e aumento da sobrevida dos pacientes. Outro inibidor de PD-1 é o nivolumabe, que interrompe a capacidade do PD-1 de regular negativamente a ativação e proliferação de células T por meio da promoção da ligação de vários epitópos de PD-1 ao pembrolizumabe (Pandey et al., 2022).

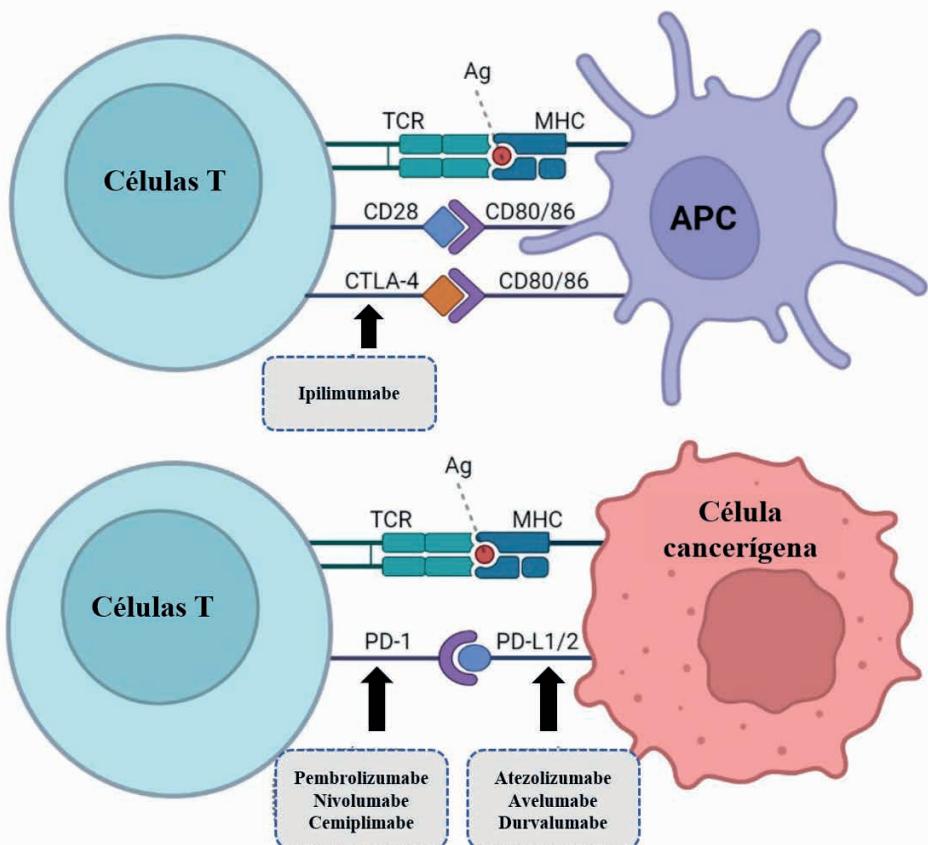


Figura 7. Classes de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) utilizados no tratamento do câncer de pele. CTLA-4 (através da interação com seus ligantes B7-1 / CD80 e B7-2 / CD86) ou PD-1 (via ligação ao seu ligante PD-L1) desencadeiam sinais inibitórios para atenuar a resposta imune das células T. Esses alvos de receptores de células T fornecem justificativa para o uso de ICIs como anti-CTLA-4, PD-1 e PD-L1, que são ilustrados com caixas de borda pontilhada para aumentar a resposta imune e matar células tumorais. CTLA-4: antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico; PD-1/PD-L1: Proteína de morte celular programada-1 e seu ligante-1, respectivamente; APC: Célula apresentadora de antígeno; Ag: Antígeno; TCR: receptor de células T; MHC: Complexo principal de histocompatibilidade.

Fonte: Adaptado de Basudan, 2022.

Desde 2011, diversos agentes terapêuticos e abordagens combinadas foram aprovados por agências regulatórias internacionais para o tratamento do câncer de pele, como apresentado na Tabela 1. No entanto, no Brasil, nenhum imunoterápico para o tratamento do câncer de pele está atualmente disponível no SUS.

Em 2020, o Ministério da Saúde, por meio do relatório de recomendação nº 541 CONITEC, divulgou a decisão de incorporar os imunoterápicos Nivolumabe e Pembrolizumabe para o tratamento de melanoma em estágios avançados, não-cirúrgicos e metastáticos. Esses medicamentos atuam bloqueando a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), uma molécula correceptora específica, com o objetivo de aumentar a resposta imunológica do corpo contra a doença e reduzir o tamanho dos tumores, prolongando a sobrevida dos pacientes.

Além disso, foi aprovada a combinação de Nivolumabe com Ipilimumabe (um anticorpo anti-CTLA-4, que inibe o antígeno citotóxico associado ao linfócito T-4) para pacientes com melanoma linfonodal comprometido ou com doença metastática que passaram por ressecção completa. Apesar dessas aprovações, esses tratamentos estão disponíveis apenas através da ANS, restringindo o acesso a pacientes com planos de saúde privados ou coberturas de saúde suplementar.

Tabela 1. Anticorpos monoclonais aprovados para tratamento oncológico do câncer de pele até o ano de 2024.

Nome do Anticorpo	Nome Comercial	Empresa Farmacêutica	Alvo	Indicações Médicas	Ano da Aprovação	Eficácia Clínica
Ipiimumabe	Yervoy	Medarex	CTLA-4; IgG1 Humana	Melanoma	2011 (US); 2011 (EU); 2012 (BR)	Ensaios MDX010-20; mediana de SG: 10 meses. Ensaios CA 184-024; mediana de SG: 11,2 (ipilimumab+quimio) vs. 9,1 meses (quimio isoladamente); Ensaios EORTC 1871: SLP: 26,2 meses
Nivolumabe	Opdivo	Medarex	PD1; IgG4 Humana	Melanoma	2014 (US); 2015 (EU); 2016 (BR)	Melanoma RELATIVITY-047: mediana SLP: 4,6 meses (nivolumab) vs 10,1 meses (relatlimab-nivolumab), 1-ano SLP: 47,7% vs 36,0%.
Pembrolizumabe	Keytruda	Merck	PD1; IgG4 Humano	Melanoma	2014 (US); 2015 (EU); 2016 (BR)	NCT02362594: taxa de 5 anos de SLR: 55,4%; taxa de 5 anos de sobrevida livre de metástase à distância: 60,6%. KEYNOTE-716: Mediana de SLR foi de 37,2 meses
Opduvalag	Opduvalag, Bristol-Myers Squibb		LAG-3; IgG4 Humano	Melanoma	2022 (US); 2022 (EU)	Melanoma RELATIVITY-047: SLP mediana: 4,6 meses (nivolumab) vs 10,1 meses (relatlimab-nivolumab), SLP de 1 ano: 47,7% vs 36,0%.
Relatlimabe		Oncolytics Biotech (recombinante)	gp100, CD3; Imunoconjunto biespecífico (TCR-scFv)	Melanoma uveal metastático	2022 (US); 2022 (EU)	Melanoma de SG: 21,6 meses, TRG: 11%, Mediana de SLP: 3,4 meses
Tebentafuspe	Kimmtrak	Immunocore				
Cemiplimabe	Libtayo	Regeneron, Sanofi	PD-1; IgG4 Humano	Carcinoma espinocelular cutâneo e carcinoma basocelular	2018 (US); 2019 (EU); 2019 (BR)	NCT04154943: 51% RC patológica, 13% resposta patológica principal.
Avelumab	Bavencio	EMD Serono, Pfizer	PD-L1; IgG1 Humano	Carcinoma de células de Merkel	2017 (US); 2017 (EU); 2018 (BR)	JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432): SG mediana: 21,4 meses
Retifanlimab	Zynzy	Incyte	PD-1; IgG4 Humano	Carcinoma de células de Merkel	2023 (US); pending (EU)	POD1UM-201: TRG: 46,2%, TCD: 53,8%

Notas: RC: resposta completa; SG: sobrevida geral; SLP: sobrevida livre de progressão; SLR: sobrevida livre de recorrência; TCD: taxa de controle da doença; TRG: taxa de resposta geral; BR: Brasil; EU: União Europeia e US: Estados Unidos.

Fonte de dados: Menezes et al., 2024; Liu et al., 2024

3.3.2 Vacinas contra o câncer

As vacinas contra o câncer representam uma abordagem promissora, com o objetivo de ativar o sistema imunológico para reconhecer e combater seletivamente as células cancerígenas, proporcionando aos pacientes uma proteção duradoura e redução do risco de recorrência do câncer (Joshi et al., 2024; Liu et al., 2024). Essas vacinas utilizam antígenos tumorais, que podem ser derivados de células cancerígenas ou sintetizados em laboratório. Quando administrados, esses antígenos desencadeiam uma resposta imunológica, ativando células T citotóxicas e promovendo a produção de anticorpos específicos, inibindo o crescimento tumoral e previnindo a metástase (Joshi et al., 2024).

Atualmente, várias estratégias estão sendo exploradas para o desenvolvimento de terapias eficazes baseadas em vacinas, incluindo vacinas de ácido nucleico (DNA e mRNA), células dendríticas e peptídeos (Liu et al., 2024). No caso do melanoma, as vacinas direcionadas às células do melanoma são um tipo de imunoterapia ativa e específica, podendo utilizar células de melanoma do próprio paciente ou de doadores de tumores ressecados (Ott et al., 2017).

Vacinas de mRNA têm sido avaliadas em ensaios clínicos desde 2006 para o tratamento do melanoma, com resultados promissores (Kyte et al., 2006; Weide et al., 2009; Wilgenhof et al., 2011; Keersmaecker et al., 2020; Weber et al., 2024; Gainor et al., 2024).

Um estudo clínico randomizado de fase II b conduzido por Weber et al. (2024), mostrou que a terapia individualizada com neoantígeno mRNA-4157 (V940) em combinação com o anticorpo pembrolizumabe prolongou a sobrevida livre de recorrência em pacientes com melanoma metastático (KEYNOTE-942) em comparação com a monoterapia com pembrolizumabe, além de apresentar perfil de segurança desejável. Com base nos resultados, foi iniciado um estudo clínico de fase 3, randomizado e duplo-cego (Clinical Trials nº 05933577). O objetivo deste estudo é avaliar se o V940, uma terapia individualizada de neoantígeno (anteriormente, conhecida como mRNA-4157), em combinação com pembrolizumabe (MK-3475), é segura e eficaz na prevenção da recorrência do câncer em pacientes com melanoma de alto risco nos estágios II-IV (ClinicalTrials.gov, 2024). Portanto, com base nos estudos clínicos, as vacinas baseadas em mRNA, representam uma promissora abordagem preventiva e terapêutica contra o câncer de melanoma, demonstrando perspectivas otimistas no tratamento oncológico desta doença.

3.3.3 Vírus oncolíticos

Os vírus oncolíticos (VOs) são novos tratamentos contra o câncer que incluem vírus vivos do tipo selvagem e geneticamente modificados (Andtbacka et al., 2015) para atacar células tumorais e ativar uma resposta imune (Zoaly et al., 2023). Quando em contato com células tumorais, os VOs reconhecem marcadores de superfície que estão superexpressos

nessas células, adentram nelas e iniciam uma rápida replicação, o que leva à lise celular, resultando na liberação de novos vírus e a infecção de células tumorais circundantes (Liu *et al.*, 2024). Uma das principais vantagens dos VOs é a sua capacidade de replicação seletiva em células tumorais, pois diferente das células normais, as células tumorais são deficientes no mecanismo defensivo da via interferon. Além disso, os VOs ativam o sistema imunológico, permitindo a eliminação de células cancerígenas e a entrega de genes terapêuticos. Adicionalmente, o pequeno tamanho dos genomas virais, aliado aos avanços das técnicas de engenharia genética tornam possível a modificação eficiente e econômica de vírus oncolíticos, facilitando o direcionamento específico de células cancerígenas (Ralli *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2024).

Em 2015, a FDA dos Estados Unidos aprovou sua primeira imunoterapia oncolítica denominada Talimogene laherparepvec (T-VEC), para o tratamento de pacientes com melanoma irrессecável recorrente, capaz de melhorar a sobrevida global mediana para 23,3 meses (Andtbacka *et al.*, 2015). *Talimogene laherparepvec* é um vírus oncolítico de primeira classe derivada de herpes vírus simplex tipo 1 (HSV-1) projetado para replicar seletivamente em células tumorais, promovendo imunidade antitumoral regional e sistêmica.

O VO é injetado diretamente em lesões de melanoma, onde se replica dentro das células cancerígenas produzindo fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) para aumentar as respostas imunes antitumorais sistêmicas. A droga causa morte celular e, em seguida, ruptura, o que libera抗ígenos derivados do tumor e GM-CSF, que podem promover uma resposta antitumoral. Além do T-VEC, outros VOs cada um com mecanismos e vetores distintos, estão sendo investigados clinicamente para o tratamento do melanoma, sendo OrienX010 (vetor HSV-1), OH2 (vetor HSV-2), Telomelysin (OBP-301) e ICOVIR-5 (vetor adenovírus), V937 (CVA21) (vetor Coxsackievirus), PVSRPO (Lerapolturev) (vetor poliovírus), REOLYSIN (Pelareorep) (vetor reovírus) e JX-594 (Pexa-Vec) (vetor vaccinia vírus) (Liu *et al.*, 2024). Vale ressaltar que a imunoterapia oncolítica ainda não está disponível no SUS e na ANS. Estudos clínicos com VOs, mostram um horizonte promissor para o tratamento do melanoma, evidenciando assim, o papel inovador dos vírus oncolíticos na medicina oncológica moderna.

4 | CONCLUSÃO

O câncer de pele é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, assim como no Brasil, sendo o melanoma um dos tipos mais agressivos, com alta capacidade metastática e alta mortalidade. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são essenciais para aumentar as chances de cura do paciente. A escolha da abordagem terapêutica depende de fatores como o tipo de câncer de pele, o estágio da doença, o tamanho e a localização das lesões, além das características individuais do paciente, como idade e condições de saúde. Neste capítulo, discutimos as diferentes opções de tratamento,

tanto convencionais quanto inovadoras, para o câncer de pele não melanoma e melanoma existentes aprovados por agências regulatórias como FDA e ANVISA. Também abordamos estudos clínicos em andamento que investigam novas terapias, ressaltando a importância dessas pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, capazes de prolongar a vida dos pacientes e, em alguns casos, alcançar a remissão completa da doença. Dessa forma, o aprimoramento contínuo das terapias já estabelecidas, aliado à exploração de novas abordagens, tem ampliado as possibilidades de tratamento para os diferentes tipos de câncer de pele. Esses avanços representam perspectivas otimistas no campo da oncologia, oferecendo melhores prognósticos e qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDTBACKA, R. H. I. et al. **Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma**. Journal of Clinical Oncology, v. 33, n. 25, p. 2780–2788, 1 set. 2015.
- ANJUM, S. et al. **Enhancing therapeutic efficacy: sustained delivery of 5-fluorouracil (5-FU) via thiolated chitosan nanoparticles targeting CD44 in triple-negative breast cancer**. Scientific Reports, v. 14, n. 1, p. 11431, 19 maio 2024.
- ARJUN KHUNGER; MONICA KHUNGER; VAMSIDHAR VELCHETI. **Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience**. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, v. 12, p. 1–9, 2018.
- BALDEA, I. et al. **Photodynamic Therapy in Melanoma - Where do we Stand?** Current Medicinal Chemistry, v. 25, n. 40, p. 5540–5563, 21 jan. 2019.
- BASUDAN, A. M. **The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy**. Clinics and Practice, v. 13, n. 1, p. 22–40, 27 dez. 2022.
- BOWYER, S. et al. **Dabrafenib and its use in the Treatment of Metastatic Melanoma**. Melanoma Management, v. 2, n. 3, p. 199–208, 10 ago. 2015.
- CHAPMAN, P. B. et al. **Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation**. New England Journal of Medicine, v. 364, n. 26, p. 2507–2516, 30 jun. 2011.
- CHARGARI, C. et al. **Brachytherapy**: An overview for clinicians. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 69, n. 5, p. 386–401, 30 set. 2019.
- CHEN, O. M. et al. **Advances in Management and Therapeutics of Cutaneous Basal Cell Carcinoma**. Cancers, v. 14, n. 15, p. 3720, 30 jul. 2022.
- CHIKUMA, S. CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation. Em: [s.l: s.n.]. p. 99–126.
- CHUA, B. et al. **Radiotherapy for early non-melanoma skin cancer**. Oral Oncology, v. 98, p. 96–101, nov. 2019.

CIVES, M. et al. **Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, p. 5394, 29 jul. 2020.

DACHANI, S. R. et al. **A Comprehensive Review of Various Therapeutic Strategies for the Management of Skin Cancer**. ACS Omega, v. 9, n. 9, p. 10030–10048, 5 mar. 2024.

DASS, S. E. et al. **Comparison of SOX-10, HMB-45, and Melan-A in Benign Melanocytic Lesions**. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, v. Volume 14, p. 1419–1425, out. 2021.

DAVIES, H. et al. **Mutations of the BRAF gene in human cancer**. Nature, v. 417, n. 6892, p. 949–954, 9 jun. 2002.

GAINOR, J. F. et al. **T Cell Responses to Individualized Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Alone or in Combination With Pembrolizumab in the Phase 1 KEYNOTE-603 Study**. Cancer Discovery, 8 ago. 2024.

GRAHAM, G. F. **Electrodesiccation and Curettage**. Em: Skin Cancer Management. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 93–97.

GUO, W.; WANG, H.; LI, C. **Signal pathways of melanoma and targeted therapy**. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 6, n. 1, p. 424, 20 dez. 2021a.

HASAN, N. et al. **Skin cancer**: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. Molecular Cancer, v. 22, n. 1, p. 168, 6 out. 2023a.

HUA, J. et al. **Current Strategies for Tumor Photodynamic Therapy Combined With Immunotherapy**. Frontiers in Oncology, v. 11, 17 nov. 2021.

JAHANI, M. et al. **I -arginine alters the effect of 5-fluorouracil on breast cancer cells in favor of apoptosis**. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 88, p. 114–123, abr. 2017.

JOSHI, D. C. et al. **Novel therapeutic agents in clinical trials: emerging approaches in cancer therapy**. Discover Oncology, v. 15, n. 1, p. 342, 11 ago. 2024.

JOYCE, K. M. **Surgical Management of Melanoma**. Em: Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. [s.l.] Codon Publications, 2017a. p. 91–100.

KEERSMAECKER, B. DE et al. **TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab**: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, v. 8, n. 1, p. e000329, fev. 2020.

KHAN, N. H. et al. **Skin cancer biology and barriers to treatment**: Recent applications of polymeric micro/nanostructures. Journal of Advanced Research, v. 36, p. 223–247, fev. 2022.

KIM, J. Y. S. et al. **Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma**. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 78, n. 3, p. 560–578, mar. 2018.

KYTE, J. A. et al. **Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA**. Cancer Gene Therapy, v. 13, n. 10, p. 905–918, 1 out. 2006.

LIKHACHEVA, A. et al. **Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin**: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology, v. 10, n. 1, p. 8–20, jan. 2020.

LIU, B. et al. **Exploring treatment options in cancer**: Tumor treatment strategies. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 9, n. 1, p. 175, 17 jul. 2024.

MCNICHOLAS, K.; MACGREGOR, M. N.; GLEADLE, J. M. **In order for the light to shine so brightly, the darkness must be present—why do cancers fluoresce with 5-aminolaevulinic acid?** British Journal of Cancer, v. 121, n. 8, p. 631–639, 15 out. 2019.

MIN, H.-Y.; LEE, H.-Y. **Molecular targeted therapy for anticancer treatment**. Experimental & Molecular Medicine, v. 54, n. 10, p. 1670–1694, 12 out. 2022.

MING, Y. et al. **Small-molecule-based targeted therapy in liver cancer**. Molecular Therapy, v. 32, n. 10, p. 3260–3287, out. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Terapia fotodinâmica é incorporada no SUS**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/setembro/terapia-fotodinamica-e-incorporada-no-sus>>. Acesso em: 26 ago. 2024.

OLUWAJEMBOLA, A. M. et al. **Photosensitizers in photodynamic therapy**: An advancement in cancer treatment. Results in Chemistry, v. 10, p. 101715, ago. 2024.

OTT, P. A. et al. **An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma**. Nature, v. 547, n. 7662, p. 217–221, 13 jul. 2017.

PANDEY, P. et al. **Revolutionization in Cancer Therapeutics via Targeting Major Immune Checkpoints PD-1, PD-L1 and CTLA-4**. Pharmaceuticals, v. 15, n. 3, p. 335, 9 mar. 2022.

PATEL, P. V. et al. **Recommendations for Cost-Conscious Treatment of Basal Cell Carcinoma**. Dermatology and Therapy, v. 13, n. 9, p. 1959–1971, 2 set. 2023.

PROIETTI, I. et al. **BRAF Inhibitors**: Molecular Targeting and Immunomodulatory Actions. Cancers, v. 12, n. 7, p. 1823, 7 jul. 2020a.

PUSTINSKY, I. et al. **Cryosurgery for Basal Cell Skin Cancer of the Head**: 15 Years of Experience. Life, v. 13, n. 11, p. 2231, 20 nov. 2023.

RALLI, M. et al. **Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma**: Current Knowledge and Future Directions. Journal of Immunology Research, v. 2020, p. 1–12, 28 jun. 2020.

RHEAULT, T. R. et al. **Discovery of Dabrafenib**: A Selective Inhibitor of Raf Kinases with Antitumor Activity against B-Raf-Driven Tumors. ACS Medicinal Chemistry Letters, v. 4, n. 3, p. 358–362, 14 mar. 2013.

SKOWRONEK, J. **Brachytherapy in the treatment of skin cancer**: an overview. Advances in Dermatology and Allergology, v. 5, p. 362–367, 2015.

SWIDERSKI, G. et al. **Synthesis, Spectroscopic, and Theoretical Study of Copper and Cobalt Complexes with Dacarbazine**. Materials, v. 14, n. 12, p. 3274, 13 jun. 2021.

TRAN, B.; COHEN, M. S. **The discovery and development of binimetinib for the treatment of melanoma**. Expert Opinion on Drug Discovery, v. 15, n. 7, p. 745–754, 2 jul. 2020.

WEBER, J. S. *et al.* **Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study**. The Lancet, v. 403, n. 10427, p. 632–644, fev. 2024.

WEIDE, B. *et al.* **Direct Injection of Protamine-protected mRNA: Results of a Phase 1/2 Vaccination Trial in Metastatic Melanoma Patients**. Journal of Immunotherapy, v. 32, n. 5, p. 498–507, jun. 2009.

WILGENHOF, S. *et al.* **Therapeutic Vaccination With an Autologous mRNA Electroporated Dendritic Cell Vaccine in Patients With Advanced Melanoma**. Journal of Immunotherapy, v. 34, n. 5, p. 448–456, jun. 2011.

YANG, K. *et al.* **Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 10, p. 3535, 16 maio 2020.

YANG, Z. *et al.* **C8-Substituted Imidazotetrazine Analogs Overcome Temozolomide Resistance by Inducing DNA Adducts and DNA Damage**. Frontiers in Oncology, v. 9, 11 jun. 2019.

ZAMAN, A.; WU, W.; BIVONA, T. G. **Targeting Oncogenic BRAF**: Past, Present, and Future. Cancers, v. 11, n. 8, p. 1197, 16 ago. 2019.

ZHU, W. **Temozolomide for treatment of brain metastases**: A review of 21 clinical trials. World Journal of Clinical Oncology, v. 5, n. 1, p. 19, 2013.

ZOLALY, M. A. *et al.* **The Clinical Advances of Oncolytic Viruses in Cancer Immunotherapy**. Cureus, 21 jun. 2023.

CAPÍTULO 8

BIOTECNOLOGIA E BIOPROSPECÇÃO APLICADOS AO CÂNCER DE PELE: PREVENÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PRODUTOS

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Natália Guedes Jorge

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7462137489523746>

Wellington Henrique Botelho

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/6679495988027730>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Débora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Daniel Ferreira Leite

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Campo Grande, – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Jaqueleine Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

RESUMO: O câncer é uma doença complexa, englobando um grande conjunto de neoplasias malignas que podem se desenvolver a partir de qualquer célula do corpo. A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, é suscetível a perturbações externas e alterações genéticas em suas células, que podem acarretar o desenvolvimento de câncer de pele. Este capítulo enfatiza a importância de explorar e compreender os fatores de risco associados a esta doença, que incluem desde fatores ambientais, genéticos, comportamentais e etário. Após discutir sobre estes fatores, abordaremos sobre o papel da biotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer de pele, conhecendo aspectos importantes de alvos moleculares, técnicas utilizadas para diagnóstico e discorrer sobre inovações que podem otimizar a eficácia terapêutica. Este capítulo também irá destacar a importância da biotecnologia e bioprospecção na busca por novos recursos naturais que possam ser utilizados para proteção mais eficiente e segura da pele, contribuindo para a discussão de alternativas mais eficientes e inovadoras. Além de conhecer sobre hábitos para prevenção, o capítulo irá fornecer uma visão integrada sobre o importante papel e as características gerais dos fotoprotetores e dos novos avanços que podem contribuir para a redução da incidência do câncer de pele e para a promoção de melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: exposição solar, radiação ultravioleta, fatores de risco, biotecnologia e bioprospecção, fotoproteção, novos produtos

ABSTRACT: Cancer is a complex disease, encompassing a large set of malignant neoplasms that can develop from any cell in the body. The skin, being the largest organ in the human body, is susceptible to external disturbances and genetic alterations in its cells, which can lead to the development of skin cancer. This chapter emphasizes the importance of exploring and understanding the risk factors associated with this disease, which include environmental, genetic, behavioral and age factors. After discussing these factors, we will address the role of biotechnology in the diagnosis and treatment of skin cancer, understanding important aspects of molecular targets, techniques used for diagnosis and discussing innovations that can optimize therapeutic efficacy. This chapter will also highlight the importance of biotechnology and bioprospecting in the search for new natural resources that can be used for more efficient and safe skin protection, contributing to the discussion of more efficient and innovative alternatives. In addition to learning about prevention habits, the chapter will provide an integrated view of the important role and general characteristics of photoprotectors and new advances that can contribute to reducing the incidence of skin cancer and promoting a better quality of life.

KEYWORDS: sun exposure, ultraviolet radiation, risk factors, biotechnology and bioprospection, photoprotection, new products

1 | INTRODUÇÃO

Os recursos biológicos disponíveis na natureza podem ser derivados de plantas, animais e/ou micro-organismos, tais como bactérias e fungos. Estes recursos são frequentemente empregados em produtos alimentícios, cosméticos e medicamentos (Manan & Sumathi, 2022). A biotecnologia possui papel significativo na conversão de recursos da biodiversidade em produtos ou processos com potencial aplicação em diferentes setores, tais como agricultura, bioenergia, ambiente e saúde (Pushpangadan *et al.*, 2018).

A biotecnologia é um campo multidisciplinar da ciência que detêm um conjunto de ferramentas que possibilitam a compreensão da estrutura e função de células, tecidos e organismos, que permite o uso e a manipulação de seres vivos ou de seus componentes para o desenvolvimento de novos produtos e/ou processos. Aliada à biotecnologia, a bioprospecção pode ser uma estratégia valiosa para a identificação e desenvolvimento de soluções voltadas para promoção da saúde e qualidade de vida.

A bioprospecção se caracteriza como uma busca sistemática de recursos naturais na biodiversidade, para a descoberta de moléculas com valor comercial e que possam trazer benefícios a sociedade (Cox & King, 2013; Sawarkar *et al.*, 2019; Nicholas-Haizelden *et al.*, 2023). É uma área da ciência articulada a biotecnologia, tendo em vista a exploração, realização de estudos e a manipulação de recursos biológicos para geração de produtos comercialmente valiosos (Sawarkar *et al.*, 2019).

Na área da saúde, um dos grandes desafios da sociedade atualmente são as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT's), as quais incluem as Doenças Cardiovasculares, Pulmonares, Diabetes e Câncer, que em conjunto são responsáveis por cerca de 74% de todos os óbitos no mundo (Organização Mundial da Saúde, OMS, 2024a).

Há a necessidade urgente de controle das DCNT's por meio da detecção e tratamento mais efetivos, e como um importante aspecto para promover essa redução, destaca-se a prevenção contra os fatores de risco que levam ao desenvolvimento destas doenças, bem como a utilização da bioprospecção atrelada a biotecnologia para alcançar este objetivo.

O câncer é uma DCNT de origem multifatorial, promovida por alterações no material genético e/ou no padrão de expressão gênica de células em qualquer região do corpo. Dentre os diferentes tipos desta doença, o câncer de pele é um dos mais prevalentes no mundo e suas taxas de incidência e mortalidade representam desafios significativos para a saúde pública.

Neste contexto, este capítulo irá abordar sobre uma visão geral do câncer de pele e dos principais fatores de riscos associados ao seu desenvolvimento. Em seguida, serão apresentados os aspectos da biotecnologia no diagnóstico e tratamento, e por fim, o papel

da bioprospecção e biotecnologia na prevenção do câncer de pele.

2 | CÂNCER DE PELE

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que possuem principalmente as características de proliferação celular desenfreada e resistência à morte celular. A causa do câncer é multifatorial, e inclui desde fatores genéticos (herança genética e mutações), epigenéticos e/ou ambientais. Estes fatores levam a alterações no material genético e no padrão de expressão genética, desencadeando modificações em funções celulares importantes, que transformam uma célula normal em uma célula cancerígena.

Globalmente, o câncer está entre as principais causas de morte, com mais de 19 milhões de casos e 10 milhões de óbitos anualmente (Chhikara & Parang, 2023). A Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), 2024ab, estimou 29,9 milhões de novos casos e cerca de 15,3 milhões de óbitos para o ano de 2040.

Dentre os diferentes tipos de câncer, um dos mais prevalentes no mundo é o câncer de pele, caracterizado pela proliferação desenfreada de células que constituem este tecido. O câncer de pele é classificado em não-melanoma e melanoma. O câncer de pele não melanoma se origina a partir de células presentes em diferentes camadas da epiderme, e assim podendo resultar em diferentes tipos, como carcinoma basocelular (células presentes no estrato basal) e espinocelular (queratinócitos presentes no estrato espinhoso). Por outro lado, o câncer de pele do tipo melanoma se origina a partir de melanócitos, células que produzem o pigmento melanina, proteína que dá tonalidade a pele. Dentro dos melanomas, o tipo mais comum é o melanoma cutâneo.

No ano de 2022, dados da GLOBOCAN., 2022ab, mostram que o tipo mais comum de câncer de pele é o não-melanoma, responsável por 78,8% dos casos. Apesar do melanoma ser menos comum (21,1% dos casos), é muito mais agressivo e apresenta maiores taxas de morte. De todos os casos de câncer de pele não-melanoma, a taxa de morte foi de 5,6%, enquanto o melanoma apresentou taxa de morte de 17,6%, cerca de três vezes maior.

Para o ano de 2040, são estimados cerca de 2,6 milhões de casos e aproximadamente 212 mil mortes por câncer de pele (GLOBOCAN, 2024bc). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, são estimados 704 mil novos casos de câncer para o triênio 2023-2025, e dentre estes, estima-se que 229 mil casos serão de câncer de pele, sendo mais de 220 mil casos do tipo não-melanoma e quase 9 mil do tipo melanoma (Santos, 2023).

Em relação ao tratamento destes tipos de câncer de pele, as opções convencionais incluem a remoção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Quando ocorre a detecção precoce, a remoção cirúrgica pode ser efetiva, especialmente em casos de câncer de pele não melanoma. Vale destacar que a remoção cirúrgica pode ser limitada em casos de tumores de difícil acesso, além da possibilidade de resultar em cicatrizes e deformações

nos pacientes. Além disto, a radioterapia e a maioria dos agentes quimioterápicos são tratamentos que apresentam baixa seletividade, fator que promove efeitos colaterais significativos. Adicionalmente, terapias modernas e com menos efeitos adversos como a imunoterapia e terapia alvo são opções menos acessíveis na saúde pública, devido ao elevado custo.

3 | FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE PELE

Dadas as limitações dos atuais tratamentos do câncer de pele, conhecer os fatores de risco promotores da doença e como realizar sua prevenção é um aspecto fundamental para garantir longevidade e qualidade de vida. O câncer de pele é uma doença complexa e existem diferentes fatores de risco responsáveis pelo seu desenvolvimento. Dentre estes, destacamos fatores ambientais, genéticos, comportamentais e etário (Loomans-Kropp & Umar, 2019; Christensen, 2024; Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1 Fatores de risco ambientais

Os fatores de risco ambientais estão relacionados ao ambiente em que o indivíduo se encontra e incluem (I) radiação ultravioleta, (II) alta altitude, (III) exposição a compostos químicos e (IV) poluentes atmosféricos (Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1.1 Radiação ultravioleta

É o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de câncer de pele, sendo responsável por cerca de 95% dos casos (Cancer Council, 2021). A luz UV ou radiação ultravioleta é emitida pelo sol ou pode ser proveniente de fontes artificiais, tais como câmaras de bronzeamento e lâmpadas UV. Existem três tipos de radiação UV emitidas pelo sol: UVA, UVB e UVC, cujos comprimentos de onda são 320-400nm, 280-320nm e 100-280nm, respectivamente.

A radiação UVA consegue atravessar a epiderme e adentrar na derme, enquanto a radiação UVB alcança até o estrato basal da epiderme. Por outro lado, a radiação UVC, que é de alta energia, é filtrada pela camada de ozônio (Chavda *et al.*, 2023) (figura 1).

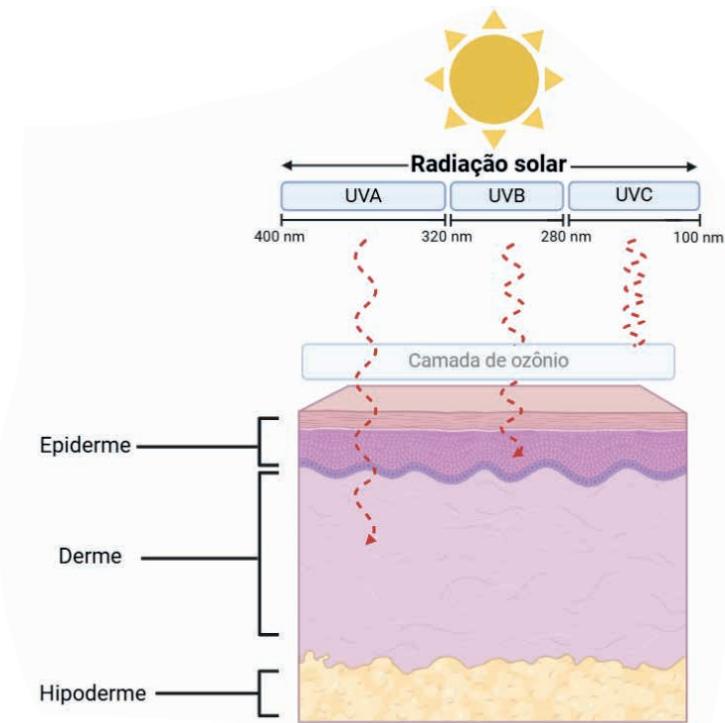


Figura 1. Tipos de radiação UV e sua capacidade de penetração na pele.

Fonte: o autor.

Embora a exposição a luz solar tenha importante papel na síntese de vitamina D e na regulação do ciclo circadiano, a exposição desprotegida e prolongada a radiação UV presente na luz solar pode comprometer a saúde da pele, acarretando desde queimaduras, reações alérgicas, fotoenvelhecimento e desenvolvimento de câncer de pele, como previamente mencionado. O índice UV (figura 2), é uma medida criada para mensurar a intensidade de radiação UV no mundo. Pode variar de acordo com fatores como horário do dia, altitude, latitude e estação do ano. Quanto maior sua intensidade, maiores são os riscos de efeitos deletérios (Organização Mundial da Saúde, 2016; 2022a).

Índice de radiação ultravioleta (UV)



Figura 2. Índice de radiação ultravioleta e seus níveis de intensidade.

Fonte: o autor.

Os danos causados pela radiação UV podem ser agudos e de natureza quase imediata ou prolongados, levando anos para que apareçam (Christensen, 2024). A radiação UV induz danos ao DNA que levam ao desenvolvimento de mutações somáticas, além de promover processos inflamatórios, estresse oxidativo e comprometer a atividade de células imunológicas (Cives *et al.*, 2020). Em conjunto, estes eventos podem acarretar o câncer de pele (figura 3) (Neale *et al.*, 2023)

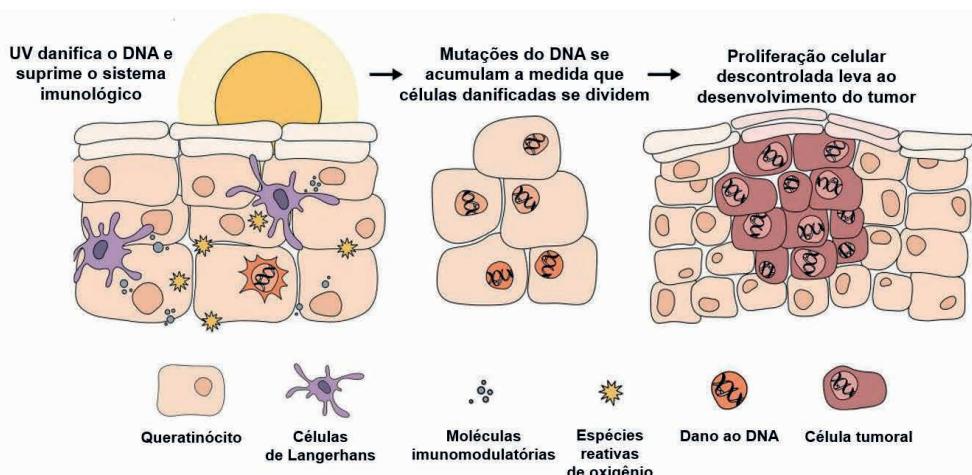


Figura 3. Efeitos deletérios da radiação UV que contribuem para o desenvolvimento do câncer de pele.

Fonte: Neale, 2023. (Adaptado).

A radiação UV pode danificar o DNA de maneira direta e indireta (figura 4) (Pfeifer, 2020). A radiação UVA induz danos mais profundos na pele e possui efeito mutagênico indireto, desencadeando reações que levam a geração de espécies reativas de oxigênio, capazes de oxidar o DNA e outras moléculas como lipídeos, RNA e proteínas e comprometer suas funções (Christensen, 2024). A radiação UVB é capaz de induzir lesões no DNA e promover a formação de fotoproductos como dímeros de ciclobutano-pirimidina e pirimidina-pirimidona, capazes de induzir quebras no DNA, impedindo processos de transcrição e replicação (Emanuelli, 2022) e/ou promover mutações em genes específicos (Parrado *et al.*, 2019).

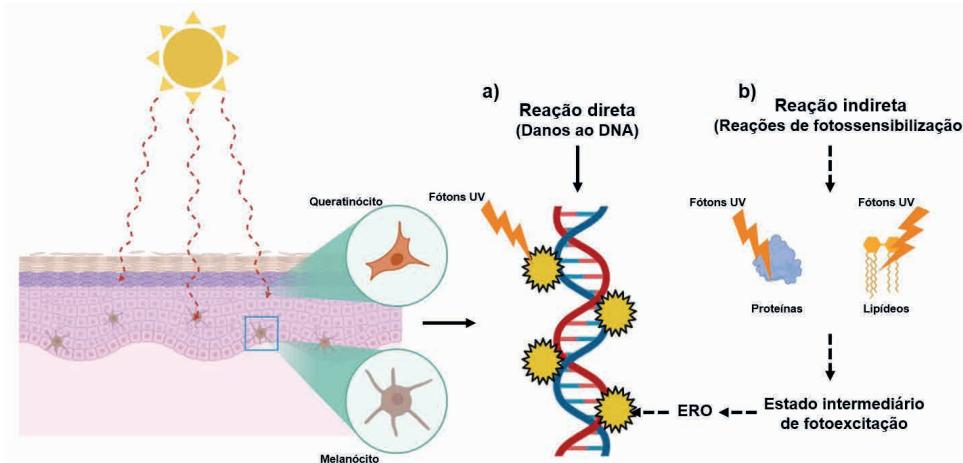


Figura 4. Mecanismos de ação da radiação UV sobre as células que constituem a pele. a) Reações diretas sobre o DNA. b) reações de fotossensibilização com outras biomoléculas (proteínas e lipídeos) levam a formação de espécies reativas de oxigênio que promovem danos ao DNA.

Fonte: o autor.

3.1.2 Alta altitude

Como a atmosfera é mais fina em altitudes mais elevadas, a radiação UV se torna mais intensa. Estar em uma altitude mais elevada significa que há menos atmosfera para filtrar a radiação UV, deixando a pele mais vulnerável a danos por radiação. Deste modo, quanto maior a elevação acima do nível do mar, menos blindagem atmosférica e maiores riscos de exposição a raios UV (Breen & Richmond, 2022; Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1.3 Exposição a compostos químicos

Um problema de saúde pública é a toxicidade promovida por metais que estão presentes no ar, água e solo, além do seu uso generalizado em ferramentas, máquina e aparelhos eletrônicos. Compostos químicos como arsênio, bário, cadmio, césio e mercúrio são carcinogênicos e tem sido associados ao desenvolvimento de melanoma (Rahman *et al.*, 2023).

A exposição ao arsênio pode ser decorrente de fontes naturais ou antropogênicas, através do contato com pesticidas, na mineração, fabricação de vidros e de produtos farmacêuticos (Flora, 2023). Além de desencadear danos oxidativos por meio de espécies reativas de oxigênio (ERO), o arsênio atua como um agente co-mutagênico da radiação UV, amplificando mutações (Speer *et al.*, 2023).

Trabalhadores expostos à parafina, a certos tipos de produtos petrolíferos e ao alcatrão de carvão podem ter um risco aumentado de desenvolver câncer de pele (American Cancer Society, 2023). O alcatrão de carvão pode reduzir a expressão de enzimas detoxificantes presentes na pele, como a CYP2E1, responsável pela defesa contra ERO (Chen *et al.*, 2024).

3.1.4 Poluentes atmosféricos

Fontes comuns de poluição atmosférica incluem dispositivos de combustão doméstica, instalações industriais, veículos motorizados e incêndios florestais. Segundo a OMS., (2022b), existem cinco tipos de poluentes atmosféricos: **I) matéria particulada**, **II) ozônio (O_3)**, **III) monóxido de carbono (CO_2)**, **IV) dióxido de nitrogênio (NO_2)** e **V) dióxido de enxofre (SO_2)**.

(I) matéria particulada: é um indicador substituto para poluição do ar e seus principais componentes incluem sulfatos, nitratos, amônia, cloreto de sódio, carbono negro, poeira mineral e água.

II) ozônio (O_3): ozônio ao nível do solo é um dos principais constituintes do “smog” fotoquímico. O termo *smog* pode ser traduzido como nevoeiro de poluição ou nevoeiro contaminado por fumaças. É um tipo de poluição intensa do ar, formado pela mistura complexa entre poluentes e gases resultantes da atividade humana (Airly, 2024).

III) monóxido de carbono (CO_2): é um gás tóxico incolor e inodoro produzido pela combustão incompleta de combustíveis carbonáceos.

IV) dióxido de nitrogênio (NO_2): gás resultante da queima de combustíveis no transporte e setores industriais.

V) dióxido de enxofre (SO_2): gás incolor com forte odor, produzido durante a queima de carvão e petróleo, e da fundição de minérios.

Poluentes atmosféricos podem influenciar o envelhecimento da pele e no processo de carcinogênese, contribuir sinergicamente com a radiação UV e acredita-se que três mecanismos possam estar envolvidos nos efeitos de poluentes do ar sobre a saúde da pele, sendo estes: 1) geração de radicais livres, 2) indução de cascadas inflamatórias e 3) comprometimento da barreira cutânea (Parrado *et al.*, 2019).

3.2 Fatores de risco genéticos

Os fatores de risco genéticos estão relacionados ao material genético do indivíduo e podem incluir (I) herança genética, (II) características raciais, (III) mutações no DNA e (IV) eventos epigenéticos.

3.2.1 Herança genética

Refere-se à predisposição genética que indivíduos herdam dos progenitores (DNA paterno/materno). Por exemplo, mutações germinativas em genes de supressão tumoral como o BRCA1 predispõem indivíduos e/ou famílias a desenvolverem vários tipos de câncer de pele, como o tipo melanoma (Wunderlich *et al.*, 2024).

3.2.2 Características raciais

Pessoas de pele branca possuem menor quantidade de melanina e, portanto, apresentam maior vulnerabilidade aos danos promovidos pela exposição excessiva e desprotegida aos raios solares. Consequentemente este grupo racial apresenta maior taxa de câncer de pele.

Por outro lado, a maior quantidade de melanina em pessoas que apresentam tonalidades de pele mais escuras, confere pelo menos o dobro de proteção frente a radiação ultravioleta, e por isso, as taxas de câncer de pele neste grupo racial são menores (MedicalNewsToday, 2023).

No geral, o risco ao longo da vida de ter melanoma é de cerca de 3% em caucasianos (1 em cada 33 pessoas) e de 0,1% para negros (1 em cada 1.000 pessoas) (American Cancer Society, 2024).

3.2.3 Mutações no DNA

São alterações no material genético de um organismo que ocorrem ao longo da vida. Mutações na estrutura do DNA podem ter efeitos mínimos ou nenhuma consequência visível, ou podem alterar a expressão de genes e proteínas, alterando o padrão de diferentes vias de sinalização relacionadas a proliferação celular, morte, diferenciação, dentre outras. Neste sentido, diferentes doenças podem ser desencadeadas, principalmente o câncer.

No câncer de pele, as mutações são majoritariamente resultantes da exposição excessiva a raios UV. Também podem ser resultantes da exposição a poluentes e outros compostos químicos e a má alimentação.

3.2.4 Eventos epigenéticos

O epigenoma é definido como um conjunto de compostos químicos e proteínas que podem se ligar ao DNA e promover alterações no padrão de expressão gênica, controlando

proteínas específicas que podem ligar ou desligar genes (National Human Genome Research Institute, 2024). Os principais mecanismos epigenéticos envolvem a metilação do DNA, metilação ou acetilação de histonas, remodelação da cromatina e regulação de microRNAs (Yu *et al.*, 2024).

3.3 Fatores de risco comportamentais

Os fatores de risco comportamentais estão relacionados ao estilo de vida ou comportamentos individuais que são capazes de aumentar a probabilidade de uma pessoa desenvolver certos tipos de doenças, principalmente o câncer, como o de pele. Dentre estes, podemos incluir (I) bebidas alcóolicas, (II) sono inadequado, (III) exposição ocupacional e (IV) uso de câmaras de bronzeamento.

3.3.1 Bebidas alcóolicas

O álcool é uma substância tóxica e psicoativa que induz dependência, e foi classificado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) como cancerígeno, sendo associado a pelo menos sete tipos de câncer, que incluem câncer de cavidade oral, orofaringe, laringe, esôfago, mama em mulheres, fígado e colorretal (OMS, 2021; 2023).

Bebidas alcóolicas podem atuar como um fator de risco adicional para o desenvolvimento do câncer de pele. Ao longo do tempo, o consumo de bebidas alcóolicas e destiladas tem sido associado a um risco aumentado de melanoma, carcinoma de células basais e de células escamosas (Mahamat-Saleh *et al.*, 2023).

A ingestão de álcool pode tornar a pele mais sensível à luz solar e mais vulnerável ao câncer de pele (Mahamat-Saleh *et al.*, 2023). O álcool possui efeitos de imunossupressão, pois além de impedir a ação e danificar células imunológicas, desencadeia inflamações no intestino e destrói bactérias intestinais saudáveis que contribuem para a saúde do sistema imunológico (News Medical Life Sciences, 2024).

Além disto, o acetaldeído, principal intermediário do metabolismo do álcool, quando exposto a radiação ultravioleta, atua como fotossensibilizador, gerando espécies reativas de oxigênio (Liu & Chen, 2023).

3.3.2 Sono inadequado

O sono pode impactar na agressividade do câncer de pele. A apnéia do sono é uma condição caracterizada como interrupções na respiração durante o sono e está associada a agressividade do melanoma (Martinez-Garcia *et al.*, 2018).

Níveis intermitentes de hipoxia e a fragmentação do sono são as duas principais consequências da apneia do sono e contribuem para redução da imunovigilância, geração de espécies reativas e citocinas pro-inflamatórias e instabilidade do DNA, ativando assim

mecanismos associados a processos oncogênicos (Martinez-Garcia et al, 2019).

3.3.3 Exposição ocupacional

A exposição ocupacional a radiação UV e a certos tipos de compostos químicos pode aumentar a probabilidade de desenvolver câncer de pele. Trabalhadores como jardineiros, agricultores, da construção civil, operadores de equipamentos de soldagem e de estúdios de bronzeamento artificial estão sob exposição prolongada a radiação UV.

Trabalhadores da indústria que tenham contato com substâncias químicas presentes em produtos de limpeza, solventes, tintas, pesticidas, herbicidas e derivados do alcatrão de carvão também estão mais suscetíveis a desenvolver câncer de pele.

3.3.4 Uso de câmaras de bronzeamento

As câmaras de bronzeamento são uma fonte artificial de radiação UV e podem acarretar efeitos prejudiciais na pele humana da mesma forma que a radiação UV solar (Christensen, 2024). A International Agency for Research on Cancer da Organização Mundial da Saúde classificou os aparelhos de emissão de radiação UV de bronzeamento como carcinogênicos para humanos em julho de 2009. No Brasil, em novembro de 2009 a ANVISA proibiu o uso de câmaras de bronzeamento artificial para fins estéticos devido à risco acentuado do desenvolvimento de câncer de pele, medida que segue em vigência até os dias de hoje.

3.4 Fator de risco etário

A idade avançada é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de todos os tipos de câncer de pele (Fontanillas et al., 2021). O câncer é mais comum conforme o aumento da idade. De acordo com o Ministério da Saúde., (2024), o câncer de pele é mais comum em pessoas com idade acima de 40 anos, conforme mostra a figura 5.

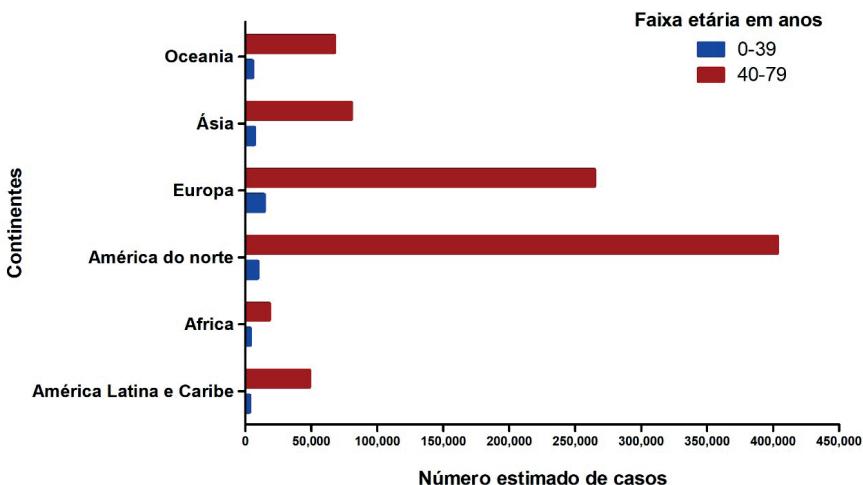


Figura 5. Número de casos de câncer de pele nos continentes, de acordo com a faixa etária de 0 a 39 anos e 40 a 79 anos.

Fonte: o autor. (Dados extraídos da GLOBOCAN, 2022).

Com o passar dos anos, e a medida em que o corpo envelhece, maior é a exposição aos diferentes fatores de risco já descritos e consequentemente maior a possibilidade de alterações genéticas se acumularem nas células, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de câncer de pele (Cancer Research UK, 2024).

4 | BIOTECNOLOGIA NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE

4.1 Biotecnologia no diagnóstico de câncer de pele

Em relação ao câncer de pele, o diagnóstico precoce é fundamental. Apesar do câncer de pele não melanoma ser menos agressivo e com menor potencial metastático, ainda existe um potencial significativo de morbidade e deformações, dependendo do local do tumor. Por essa razão, o autoexame da pele, consultas regulares com o dermatologista e biópsias são importantes para prevenir deformações, promover qualidade de vida e impedir morbidades desnecessárias.

Devido a seu crescimento lento e associação a outras alterações da pele, é necessário o reconhecimento de algumas características do câncer de pele não melanoma. No caso do carcinoma basocelular, as características incluem nódulos perolados e/ou avermelhados, feridas que não cicatrizam e o local da lesão pode conter vasos sanguíneos aparentes (telangiectasia). Já o carcinoma espinocelular pode se apresentar na forma de lesões crostosas ou escamosas de coloração vermelha ou rosácea e de textura áspera e irregular.

No caso de melanomas, existe uma regra adotada internacionalmente denominada como ABCDE do melanoma, onde (A: assimetria, B: Bordas, C: cor, D: diâmetro, e E: evolução) (figura 6), e que aponta sinais sugestivos, podendo auxiliar a identificar suspeitas.

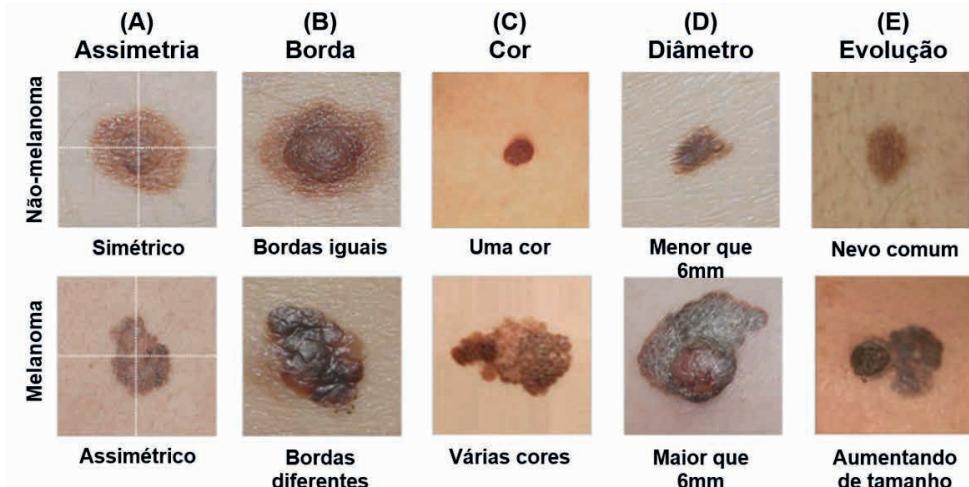


Figura 6. Os critérios ABCDE do melanoma.

Fonte: Gajera *et al.*, 2022, (adaptado).

Para ambos os tipos de câncer de pele o diagnóstico pode ser realizado por um dermatologista através da dermatoscopia, procedimento realizado através de uma lente de aumento similar a utilizada para observar o ouvido.

A biotecnologia tem demonstrado papel importante e inovador na identificação do câncer de pele por meio de diagnósticos moleculares e imuno-histoquímicos. Durante o estágio de diagnóstico, biomarcadores moleculares de câncer de pele podem ajudar a identificar lesões pré-cancerosas e classificar corretamente lesões atípicas. Cerca de 40 a 60 % dos melanomas apresentam mutações no gene BRAF, apresentando variações como V600E, V600K e V600R, que indicam que o aminoácido valina na posição 600 do gene foi substituído. Devido a essa variação genética, diferentes tecnologias e ensaios podem ser utilizados para a detecção destes alvos moleculares, como real-time PCR, sequenciamento de Sanger e PCR Multiplex (Nataren *et al.*, 2023).

A imuno-histoquímica é utilizada no diagnóstico de melanoma por meio da investigação da perda da expressão da proteína p16 (regulador negativo do ciclo celular). De acordo com o anticorpo utilizado nesta técnica biotecnológica, outros marcadores que complementam o diagnóstico podem ser investigados, como indicadores de atividade mitótica (proteína ki-67) e de supressão tumoral (p53) (Deacon *et al.*, 2021). Em conjunto com a técnica de microscopia confocal, a imuno-histoquímica pode auxiliar no delineamento de margens tumorais para a ressecção completa de tumores, por meio da detecção de Melan-A, proteína expressa por melanócitos (Nataren *et al.*, 2023).

A técnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) pode ser uma ferramenta no diagnóstico do câncer de pele, incluindo o não melanoma e melanoma, permitindo a detecção de aberrações cromossômicas e genéticas em células tumorais. Com a técnica FISH, sondas específicas são utilizadas para investigar alvos específicos, incluindo cromossomos, centrômeros e até mesmo o encurtamento de telômeros (Nikolouzakis *et al.*, 2020; Deacon *et al.*, 2021).

Além destes avanços, encontra-se em fase de pesquisa e desenvolvimento os biosensores, uma classe de ferramentas promissoras para detectar e quantificar marcadores específicos do câncer de pele. Os biosensores são uma combinação de três componentes fundamentais: (I) bioreceptores; (enzimas, peptídeos, anticorpos, macrófagos, aptameros de ácidos nucleicos), responsáveis por detectar um estímulo ou componente biológico específico do câncer de pele, (II) transdutores de sinal (massa, eletroquímicos, magnéticos, ópticos); transformam o estímulo detectado em um sinal de saída e (III) sistema de processamento do sinal; quantifica o sinal de saída (Chatzilakou *et al.*, 2024).

A biotecnologia possui diferentes ferramentas que oferecem um futuro promissor para a otimização do diagnóstico do câncer de pele e consequentemente contribuir para melhoria da qualidade de vida e aumento das chances de cura. Além de diferentes técnicas, novas moléculas de origem natural podem ser exploradas e utilizadas como marcadores e novos anticorpos podem ser descobertos e introduzidos em técnicas moleculares e de imuno-histoquímica para diagnósticos complementares.

4.2 Biotecnologia no tratamento de câncer de pele

Na busca de novas abordagens para aumentar a eficácia terapêutica, reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, surge a biotecnologia, que oferece abordagens inovadoras para o desenvolvimento de novas soluções no combate ao câncer de pele. Estratégias que visam otimizar os resultados clínicos, proporcionando um tratamento mais tolerável aos pacientes foram recentemente aprovadas, enquanto outras ainda estão em fase de desenvolvimento. Entre estas novas abordagens, iremos explorar a terapia oncolítica viral, terapia TIL, vacinas terapêuticas e terapia CAR-T.

4.2.1 Terapia oncolítica viral

A terapia oncolítica viral utiliza vírus modificados através de técnicas de engenharia genética. Este tipo de terapia é uma nova opção de tratamento para pacientes com melanomas metastáticos, cujas propriedades oncolíticas e imunogênicas oferecem um complemento promissor às terapias sistêmicas existentes.

Essa abordagem também pode ser utilizada de modo único para pacientes que

não são capazes de tolerar terapias convencionais em casos de doenças avançadas (Kohnehshari *et al.*, 2023). O talimogene laherparepvec (T-VEC) é a primeira terapia oncolítica viral aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 2015. O T-VEC é baseado no vírus *herpes simplex* oncolítico tipo 1 modificado, que codifica o *fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos* (GM-CSF) e pode ser administrado por injeção intratumoral para o tratamento de melanoma metastático irresecável (DrugBank, 2024).

Utilizando especificamente a própria maquinaria das células de melanoma, os vírus se multiplicam e promovem a lise das células tumorais, desencadeando respostas imunológicas locais e sistêmicas.

4.2.2 Terapia TIL

A terapia TIL, do inglês *tumor-infiltrating lymphocytes* é uma abordagem inovadora aprovada pela FDA em 2024 para o tratamento do câncer de pele, sendo a primeira terapia celular aprovada para tumores sólidos.

Para a realização desta terapia, os linfócitos T são extraídos do próprio tumor do paciente, são cultivados e expandidos em laboratório e posteriormente reinfundidos no paciente, onde passam a atacar o tumor. O tratamento é capaz de ativar e potencializar a resposta imune do paciente, uma vez que os linfócitos já reconhecem os抗ígenos específicos das células tumorais de melanoma (National Cancer Institute, 2024).

4.2.3 Vacinas terapêuticas

As vacinas terapêuticas contra o câncer são semelhantes as vacinas preventivas e visam estimular o sistema imunológico de um indivíduo em relação a determinados抗ígenos para promover uma resposta específica contra células tumorais. Geralmente, estas vacinas utilizam抗ígenos tumorais que ativam células apresentadoras de抗ígenos, desencadeando uma resposta imunológica capaz de promover a regressão do tumor, bem como a formação de uma memória antitumoral crucial que pode permitir que o sistema imunológico reconheça e combata células tumorais remanescentes e/ou recorrentes (Wu *et al.*, 2023).

Uma vez que os抗ígenos tumorais são processados por células apresentadoras de抗ígenos, o complexo de histocompatibilidade das células dendríticas apresenta os抗ígenos em sua superfície e ativam células T específicas que migram em direção ao tumor. No ambiente microtumoral, as células T controlam o crescimento do tumor por meio da destruição direta das células tumorais e de processos mediados por citocinas (Fan *et al.*, 2023).

Por enquanto a aprovação desta modalidade de vacina existe somente para o tratamento de câncer de próstata. Uma perspectiva futura para o tratamento de câncer

de pele envolve a pesquisa de vacinas de neoantígenos baseadas em mRNA, que tem demonstrado resultados positivos em inibir a recorrência de melanoma, destacando-se assim o potencial desta terapia contra este tipo de câncer (Fan *et al.*, 2023).

4.2.4 Terapia CAR-T

A terapia CAR-T é uma abordagem inovadora da imunoterapia e que combina elementos da terapia celular para o tratamento do câncer. Nesta modalidade, as próprias células do sistema imunológico do paciente são utilizadas para combater a doença.

Inicialmente, as células T de defesa do paciente são coletadas e, em seguida, modificadas em laboratório para expressar o receptor de antígeno químérico (CAR). Após o processo de modificação, essas células são cultivadas em laboratório e posteriormente reintroduzidas no paciente. Uma vez no organismo, as células CAR-T são capazes de reconhecer e atacar as células cancerígenas de forma direcionada e específica (Prendergast *et al.*, 2023).

A terapia CAR-T representa uma importante abordagem terapêutica em potencial para o tratamento do melanoma metastático, existindo a possibilidade de identificação de alvos que participam na cascata metastática. Apesar de existir entraves como barreiras físicas, imunossupressão local e heterogeneidade tumoral, estudos pré-clínicos e clínicos estão sendo realizados, explorando diferentes抗ígenos alvo em pacientes com melanoma (Soltantoyeh *et al.*, 2021).

5 | PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE

Prevenção é a adoção de medidas ou ações destinadas para evitar que algo indesejável ocorra no futuro, como por exemplo, evitar um acidente ou a contração de uma doença. De acordo com o INCA, cerca de 30% dos casos de câncer podem ser prevenidos. Seguindo este raciocínio, a prevenção é algo de extrema importância. Os meios de prevenção do câncer de pele incluem sobretudo, o cuidado redobrado com a saúde em geral, principalmente com a da pele e atenção aos próprios hábitos.

A educação e conscientização sobre fatores de risco e sobre a existência de hábitos para a prevenção do câncer de pele são essenciais para melhoria da saúde, aumento da longevidade e redução da mortalidade.

Os hábitos para prevenção do câncer de pele podem incluir (I) regulação e cuidados com o sono, (II) alimentação adequada, (III) a prática de exercícios físicos, (IV) acompanhamento de sinais, pintas e manchas na pele utilizando os critérios ABCDE, (V) uso de proteção solar, (VI) educação sobre os meios de proteção solar e como utilizá-los de maneira correta e eficiente, (VII) realização de exames de rotina e (VIII) quimioprevenção.

5.1 Biotecnologia e bioprospecção na prevenção do câncer de pele

A biotecnologia e bioprospecção possuem papel extremamente importante na prevenção do câncer de pele, pois podem fornecer abordagens inéditas e mais eficazes para a fotoproteção da pele. Com o crescimento cada vez mais alarmante de casos de câncer de pele, torna-se essencial não apenas o entendimento dos mecanismos de fotoproteção promovidos pelo uso de protetores solares convencionais, mas também a busca e identificação de novos compostos naturais que possam ser utilizados para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos inovadores, que apresentem características multifuncionais promovendo prevenção de modo otimizado e conferindo benefícios adicionais à pele.

5.1.1 Fotoproteção com uso de filtros solares

Os efeitos da radiação UV na pele dependem em grande parte da intensidade da fonte, da duração da exposição, do comprimento de onda e do nível de pigmentação da pele. A radiação UVB causa eritema (queimaduras solares) de forma muito mais eficaz do que os UVA. Por outro lado, a radiação UVA é a principal responsável pelo fotoenvelhecimento da pele. Entretanto, esta diferença não é absoluta, e tanto a radiação UVA quanto a UVB estão associados ao desenvolvimento do câncer de pele.

Os protetores solares ou fotoprotetores são formulações projetadas para serem aplicadas topicalmente na pele, formando uma camada que tem o objetivo de absorver ou refletir os raios UV, fornecendo assim algum grau de proteção à pele do usuário contra os danos que podem ser causados pelo sol. Este grau de proteção é determinado pelo fator de proteção solar (FPS), uma medida que indica proteção contra radiação do tipo UVB, responsável por eritema (indicador visível de queimadura solar) e que pode contribuir para o câncer de pele.

O número de FPS indica quanto tempo a pele de uma pessoa está protegida ao ser exposta a radiação solar sem sofrer queimaduras quando comparado com a exposição sem o uso de fotoproteção. Por exemplo, a pele com um produto de FPS 50, irá teoricamente demorar 50 vezes mais tempo para sofrer queimaduras por exposição solar. Os produtos que possuem proteção UVA devem apresentar em seus rótulos a sigla UVA, além de siglas como PPD (*Persistent Pigment Darkening*) ou PA (*Protection Grade of UVA*), que são padrões específicos que indicam a proteção UVA.

Os fotoprotetores podem se apresentar nas formas de cremes, géis, óleos, loções, sprays e sticks. Em sua formulação, estes produtos podem conter filtros orgânicos ou inorgânicos, que são compostos por moléculas capazes de conferir proteção contra radiação UVA ou UVB. Existem também os fotoprotetores híbridos ou de amplo espectro, que contêm filtros orgânicos e inorgânicos para oferecer de forma sinérgica uma proteção combinada (figura 7).

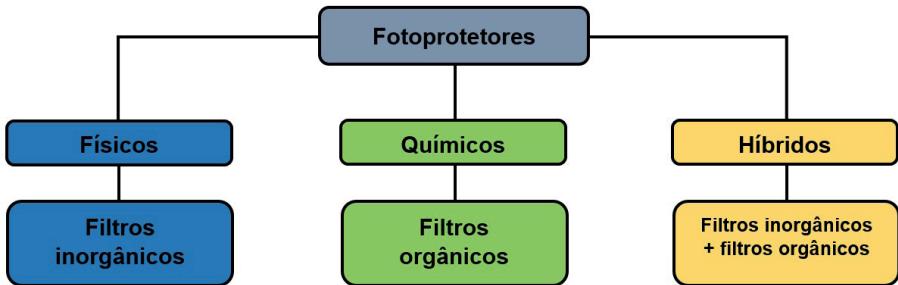


Figura 7. Classificação geral dos fotoprotetores com base nos filtros de proteção UV.

Fonte: o autor.

Os filtros orgânicos geralmente são compostos por moléculas capazes de absorver a radiação UV e liberar energia de menor intensidade na forma de fótons e calor, sendo também conhecidos como filtros químicos. Por outro lado, os filtros inorgânicos contêm partículas bloqueadoras, que irão promover a proteção solar por meio da reflexão/dispersão da radiação UV, sendo assim classificados como filtros físicos. Os mecanismos de fotoproteção dos filtros orgânicos e inorgânicos e seus benefícios podem ser observados na figura 8.

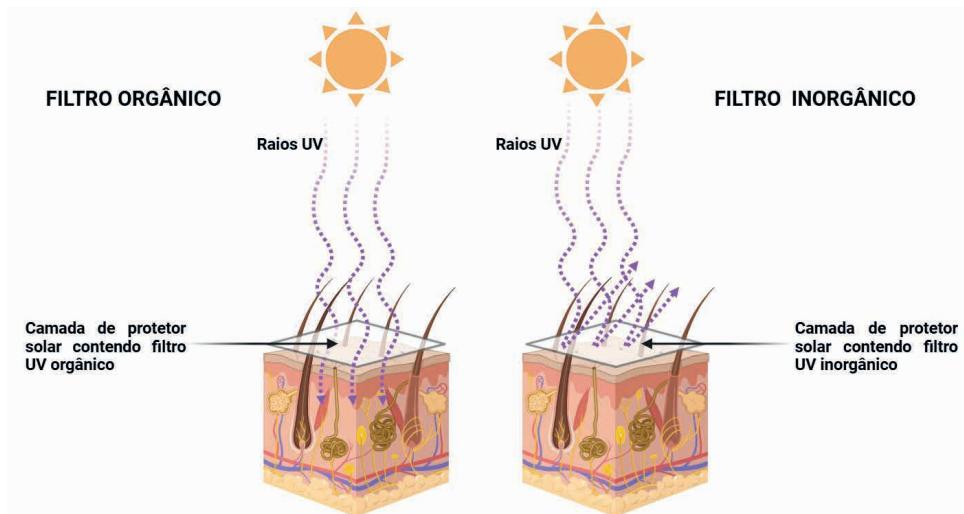


Figura 8. Mecanismos de fotoproteção promovidos por filtros UV orgânicos e inorgânicos. Filtros UV orgânicos transformam a radiação UV em energia menos danosa e calor. Filtros UV inorgânicos promovem a reflexão/dispersão da radiação UV.

Fonte: O autor.

Existem diferentes moléculas capazes de conferir a proteção contra radiação UV, seja por meio de absorção e transformação de energia ou dispersão e reflexão dos raios UV. Os filtros inorgânicos são compostos por moléculas minerais tais como dióxido de

titânio e/ou óxido de zinco que podem ser derivados da natureza, enquanto os filtros orgânicos são compostos por moléculas orgânicas de origem sintética. Tanto as moléculas minerais, quanto as sintéticas, podem ser classificadas em relação ao tipo de radiação UV que conferem proteção (figura 9).

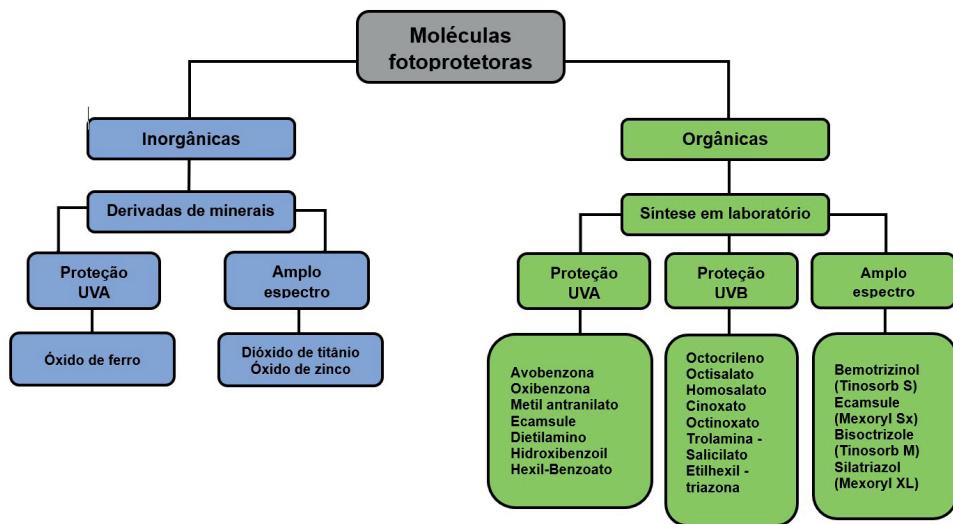


Figura 9. Classificação das moléculas utilizadas nas formulações de fotoprotetores como filtros solares.

Fonte: LearnSkin, 2020; Chavda., 2023 (Adaptado).

Como os fotoprotetores são utilizados para proteção contra a radiação UV, a sua eficácia e segurança é um ponto importante para a saúde pública. Atualmente, os fotoprotetores disponíveis comercialmente levantaram preocupações quanto a biossegurança e poluição ambiental. A literatura tem destacado cautela quanto a segurança e os efeitos a longo prazo de determinados ingredientes presentes na composição destes produtos.

Alguns filtros químicos UVA e UVB podem desencadear reações alérgicas, fotoalérgicas (dermatites, erupções cutâneas), disruptões endócrinas, geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e danos ao DNA (Ballestin & Bartolomé, 2023). Oxibenzona, homosalato, octocrileno e avobenzona são exemplos de filtros cuja agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) exige dados de segurança adicionais em relação aos possíveis riscos pontuados (Skstein & Hylwa, 2023; Pniewska & Kalinowska-Lis, 2024). Diante do exposto, ingredientes mais seguros e eficazes são necessários para a formulação de fotoprotetores para quimioprevenção do câncer de pele.

Os produtos naturais são fonte inestimável de compostos fenólicos, flavonoides e carotenoides, que podem apresentar maior segurança de uso e eficácia em comparação a compostos sintéticos, atuando por diferentes mecanismos antioxidantes, além de maior assimilação da radiação UV (Chavda et al., 2023; Pniewska & Kalinowska-Lis, 2024).

Diferentes espécies de vegetais, alguns produtos apícolas e organismos marinhos são fonte de agentes com potencial fotoprotetor (Figura 10) e por meio da bioprospecção, muitas moléculas de origem natural foram investigadas e classificadas como agentes fotoprotetores (figura 11) (He *et al.*, 2021; Chavda *et al.*, 2023; Jordão *et al.*, 2024).

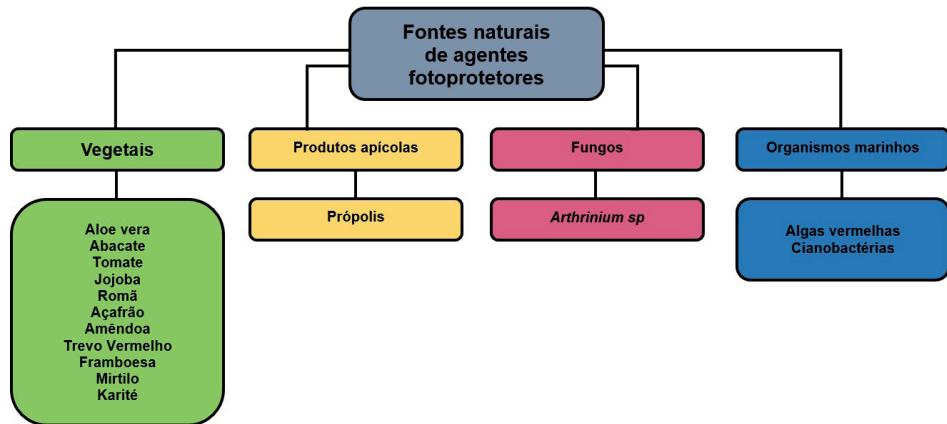


Figura 10. Fontes naturais de agentes fotoprotetores.

Fonte: o autor.

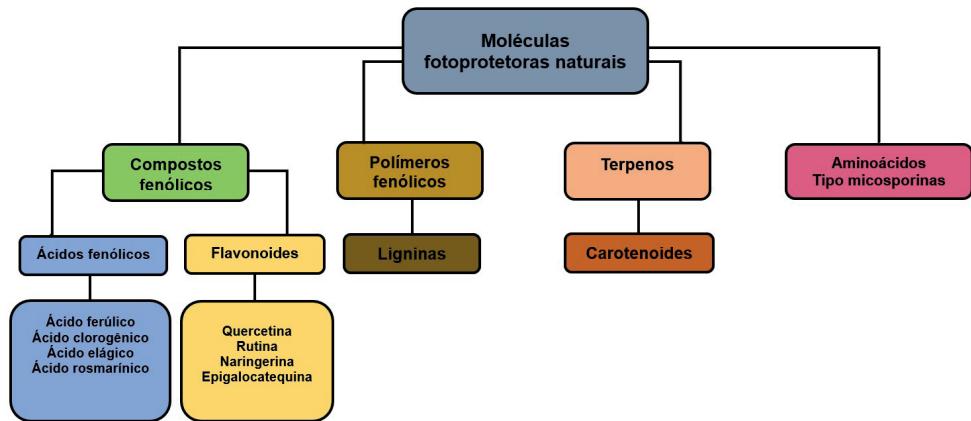


Figura 11. Classes de moléculas fotoprotetoras naturais.

Fonte: o autor.

Como já mencionado, os fotoprotetores convencionais utilizam apenas filtros inorgânicos e/ou orgânicos, alguns podem ter efeitos indesejados e podem ter eficácia reduzida com o tempo. Estes efeitos podem ser reduzidos pelo uso de moléculas naturais. Muitas destas moléculas foram avaliadas em testes específicos, demonstrando excelentes capacidades de absorção de radiação UV, FPS e sinergismo com formulações fotoprotetoras (He *et al.*, 2021).

Através de novas pesquisas utilizando abordagens biotecnológicas, estes recursos

naturais podem ser combinados com filtros solares já disponíveis no mercado ou utilizados para o desenvolvimento de uma linha inédita de fotoprotetores multifuncionais.

Adicionalmente, exemplos de sucesso de fotoprotetores mais modernos e que foram desenvolvidos utilizando abordagens biotecnológicas incluem fotoprotetores com enzimas reparadoras e fotoprotetores orais.

5.1.2 Fotoprotetores com enzimas reparadoras

Fotoprotetores convencionais são essenciais para a prevenção do fotoenvelhecimento e do desenvolvimento de câncer de pele, reduzindo os danos ao DNA promovidos pela radiação ultravioleta. Considerando as células que já sofreram estes danos e tiveram seu DNA comprometido, foram desenvolvidos os fotoprotetores contendo enzimas reparadoras.

Além dos filtros solares convencionais, estes novos produtos contêm enzimas importantes que são capazes de reparar DNA, como a fotoliase (obtida de cianobactérias do gênero *Synechococcus*, *Cyanobium* e *Prochlorococcus*) e a endonuclease V (obtida do bacteriófago T4) (Gupta *et al.*, 2023).

Estas enzimas são encapsuladas em lipossomas e então incorporadas nos fotoprotetores, onde são capazes de reparar danos ao DNA desencadeados pela radiação ultravioleta, identificando e removendo fotoproductos diméricos (Luze *et al.*, 2020).

Atualmente existem pelo menos 8 fotoprotetores aprovados com esta tecnologia e já disponíveis comercialmente para uso (Gupta *et al.*, 2023). Além disto, pesquisadores comprovaram que fotoprotetores que combinam moléculas antioxidantes e enzimas reparadoras foram capazes de superar os fotoprotetores convencionais em termos de prevenção do envelhecimento e do câncer de pele (Emanuele *et al.*, 2014).

5.1.3 Fotoprotetores orais

Uma alternativa em relação ao câncer de pele é a quimioprevenção, caracterizada como o uso de agentes químicos sintéticos ou naturais para a reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento de câncer (Tow *et al.*, 2023).

Como mencionado anteriormente, existem diferentes recursos na natureza que são fontes de moléculas naturais com capacidade fotoprotetora. A grande maioria destas moléculas são de origem vegetal, sendo produzidas a partir de seu metabolismo secundário, e dentre estas destacamos as classes dos compostos fenólicos e carotenoides.

Os compostos fenólicos são uma extensa família de substâncias naturais que podem ser encontrados em alimentos e bebidas, como plantas medicinais, frutas, chás e vinho. Na literatura, os compostos fenólicos são descritos por apresentarem uma estrutura química diversificada e responsáveis por propriedades farmacológicas como as ações antimicrobiana, antimutagênica, anti-inflamatória e antioxidante (Kowalski *et al.*, 2023).

Neste sentido, podem contribuir para a prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer, incluindo o câncer de pele.

Seguindo esta perspectiva, foi desenvolvido recentemente uma nova abordagem para fotoproteção, denominada de fotoproteção oral ou sistêmica. Essa abordagem consiste na administração oral de substâncias específicas com propriedades fotoprotetoras e antifotocarcinogênicas como os polifenóis, vitaminas, minerais, carotenoides e nicotinamida (Hyeraci *et al.*, 2023).

A pele responde a exposição excessiva de radiação UV por meio da geração de ERO e estresse oxidativo, peroxidação lipídica e síntese de prostaglandinas, estimulando o eritema, fotoenvelhecimento e o câncer de pele. As substâncias presentes em fotoprotetores orais podem agir por múltiplos mecanismos como: (I) atuar diretamente sobre espécies reativas ou modulando vias de defesa antioxidantas, (II) reduzindo inflamações, (III) estimulando o sistema imunológico, (IV) protegendo o DNA de danos oxidativos ou (V) aumentando sua eficiência de reparo (Sjakste *et al.*, 2020; Hartmann & Valenzuela, 2024; Kowalski *et al.*, 2024).

Os fotoprotetores orais são suplementos e já são comercializados. No entanto, estes produtos não substituem o uso dos fotoprotetores de uso tópico e não devem ser utilizados de modo isolado. Estes produtos são uma complementação à proteção contra aos efeitos deletérios que podem ser promovidos pela exposição solar inadequada.

6 I FOTOPROTEÇÃO ALÉM DE FILTROS SOLARES

Além do uso de protetores solares, existem outras medidas de fotoproteção que podem ser adotadas para redução dos riscos de câncer de pele associados a exposição excessiva de radiação UV, e dentre estas citamos:

Roupas de proteção UV: São vestimentas confeccionadas com tecidos especialmente projetados para bloqueio da radiação UV.

Acessórios: Chapéus e bonés ajudam a proteger partes importantes do corpo, como rosto, orelhas, pescoço e nariz contra a exposição direta a radiação UV. Acessórios que contenham materiais com proteção UV podem fornecer uma proteção adicional.

Óculos de sol: Podem ajudar a proteger os olhos de danos promovidos pela radiação UV, prevenindo condições como catarata e degeneração macular.

Medidas comportamentais: Além de roupas e acessórios adequados para garantir proteção solar, medidas comportamentais devem ser adotadas. Estas incluem: buscar áreas sombreadas e evitar exposição solar em horários com maior intensidade de raios UV.

7 | CONCLUSÃO

A identificação e compreensão dos fatores de risco do câncer de pele, especialmente a exposição inadequada à radiação ultravioleta como o principal destes, são fundamentais para a educação da sociedade sobre hábitos preventivos. A adoção de hábitos recomendados, como uso de fotoprotetores e novas abordagens inovadoras de fotoproteção pode contribuir para a redução significativa desta doença. Além disto, é importante destacar o papel crucial da biotecnologia e da bioprospecção como abordagens para a descoberta de novos agentes e desenvolvimento de produtos que podem otimizar os diagnósticos, melhorar o tratamento do câncer de pele e potencializar a proteção contra a radiação ultravioleta. Ao explorar a biodiversidade pode-se encontrar moléculas naturais que oferecem propriedades adicionais benéficas à saúde da pele, bem como maior possibilidade de segurança de uso e eficácia. Em suma, ao integrar os conhecimentos sobre fatores de risco, prevenção e inovações tecnológicas, maiores serão as possibilidades de que novas estratégias mais eficientes para o tratamento e prevenção do câncer de pele sejam desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

- Airly. **What is smog – Definition, effect and causes of air pollution.** 2024. Disponível em: <https://airly.org/en/smog-definition-effects-and-causes/>. Acesso em: 10 abril. 2024.
- American Cancer Society. **Basal and Squamous Cell Skin Cancer Risk Factors.** 2023. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>> Acesso em: 09 novembro. 2024.
- American Cancer Society. **Key Statistics for Melanoma Skin Cancer.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>> Acesso em: 05 outubro. 2024.
- BALLESTÍN, S. S., BARTOLOMÉ, M. J. L. **Toxicity of different chemical components in sun cream filters and their impact on human health: a review.** Applied Sciences, v. 13, n. 2, p. 712, 2023.
- BREEN I. D., RICHMOND J. M. **Why Is Skin Cancer Risk Elevated at Higher Altitudes?** Front. Young Minds 10:615634, 2022.
- Cancer Council. **You hold the cards to reducing your cancer risk.** Disponível em: <<https://www.cancercouncil.com.au/1in3cancers/lifestyle-choices-and-cancer/uv-exposure-and-cancer/>> Acesso em: 10 abril. 2024.
- Cancer Research UK. **Age and Cancer.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer#:~:text=Often%20our%20body%20repairs%20the,up%2C%20making%20cancer%20more%20likely>> Acesso em: 10 abril. 2024.
- CHATZILAKOU, E., HU, Y., JIANG, N., YETISEN, A. K. **Biosensors for melanoma skin cancer diagnostics.** Biosensors and Bioelectronics, p. 116045, 2024.

CHAVDA, V. P., ACHARYA, D., HALA, V., VORA, L. K., DAWRE, S. **Sunscreens: A comprehensive review with the application of nanotechnology**. Journal of Drug Delivery Science and Technology, p. 104720, 2023.

CHEN, Q., WANG, T., PAN, H., WU, X., YUAN, H., MO, J., XIAO, Y. **The Role of the Cytochrome P450 Superfamily in the Skin**. Expert Reviews in Molecular Medicine, p. 1-16, 2024.

CHHIKARA, B. S., PARANG, K. **Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis**. Chemical Biology Letters, v. 10, n. 1, p. 451-451, 2023.

CHRISTENSEN, Gustav. **Risk factors and diagnostic tools in the skin cancer era**. 2024. [Doctoral Thesis (compilation), Department of Clinical Sciences, Lund]. Lund University, Faculty of Medicine. Lund, Sweden. 2024

CIVES, M., MANNAVOLA, F., LOSPALLUTI, L., SERGI, M. C., CAZZATO, G., FILONI, E., TUCCI, M. **Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, p. 5394, 2020.

COX, P.A., KING, S. **Bioprospecting**. In Encyclopedia of Biodiversity, 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013; Volume 1, pp. 588–599.

DEACON, D. C., SMITH, E. A., JUDSON-TORRES, R. L. **Molecular biomarkers for melanoma screening, diagnosis and prognosis: current state and future prospects**. Frontiers in Medicine, v. 8, p. 642380, 2021.

Drugbank Online. **Talimogene laherparepvec**. 2024. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB13896>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

EKSTEIN, S. F., HYLWA, S. **Sunscreens: a review of UV filters and their allergic potential**. Dermatitis®, v. 34, n. 3, p. 176-190, 2023.

EMANUELE, E., SPENCER, J. M., BRAUN, M. **An experimental double-blind irradiation study of a novel topical product (TPF 50) compared to other topical products with DNA repair enzymes, antioxidants, and growth factors with sunscreens: implications for preventing skin aging and cancer**. Journal of drugs in dermatology: JDD, v. 13, n. 3, p. 309-314, 2014.

EMANUELLI, M., SARTINI, D., MOLINELLI, E., CAMPAGNA, R., POZZI, V., SALVOLINI, E., OFFIDANI, A. **The double-edged sword of oxidative stress in skin damage and melanoma: From physiopathology to therapeutic approaches**. Antioxidants, v. 11, n. 4, p. 612, 2022.

FAN, T., ZHANG, M., YANG, J., ZHU, Z., CAO, W., DONG, C. **Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects**. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 8, n. 1, p. 450, 2023.

Flora, S. J. S. **Handbook of arsenic toxicology** (Second Edition). Academic Press, 2023.

FONTANILLAS, P., ALIPANAH, B., FURLOTTE, N. A., JOHNSON, M., WILSON, C. H., PITTS, S. J., AUTON, A. **Disease risk scores for skin cancers**. Nature communications, v. 12, n. 1, p. 160, 2021.

GAJERA, H. K., ZAVERI, M. A., NAYAK, D. R. **Patch-based local deep feature extraction for automated skin cancer classification**. International Journal of Imaging Systems and Technology, v. 32, n. 5, p. 1774-1788, 2022.

Global Cancer Observatory. **Cancer Today**. 2022a. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=0> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Today**. 2022b. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=0&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024a. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=0> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024b. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024c. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

GUPTA, A., SINGH, A. P., SINGH, V. K., SINGH, P. R., JAISWAL, J., KUMARI, N., SINHA, R. P. **Natural sun-screening compounds and DNA-repair enzymes: Photoprotection and photoaging**. Catalysts, v. 13, n. 4, p. 745, 2023.

HARTMANN, D., VALENZUELA, F. **Sunproofing from within: A deep dive into oral photoprotection strategies in dermatology**. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 40, n. 4, p. e12985, 2024.

HE, H., LI, A., LI, S., TANG, J., LI, L., XIONG, L. **Topical formulations with sun protection factor (SPF)**. Biomedicine & pharmacotherapy= Biomedecine & pharmacotherapie, v. 134, p. 111161-111161, 2021.

HYERACI, M., PAPANIKOLAU, E. S., GRIMALDI, M., RICCI, F., PALLOTTA, S., MONETTA, R., DELLAMBRA, E. **Systemic photoprotection in melanoma and non-melanoma skin cancer**. Biomolecules, v. 13, n. 7, p. 1067, 2023.

Johns Hopkins Medicine. **Causes and risk factors for skin cancer**. 2024. Disponível em: <<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/causes-and-risk-factors-for-skin-cancer>> Acesso em: 10 abril. 2024.

JORDÃO, A. C., DOS SANTOS, G. S., TEIXEIRA, T. R., GLUZEZAK, A. J. P., DE SOUZA AZEVEDO, C. B., DE CASTRO PEREIRA, K., DEBONSI, H. M. **Assessment of the photoprotective potential and structural characterization of secondary metabolites of Antarctic fungus Arthrinium sp**. Archives of Microbiology, v. 206, n. 1, p. 35, 2024.

KOHNEHSHAHRI, M.K, SARKESH, A., KHOSROSHAHI, L. M., HAJIESMAILPOOR, Z., AGHEBATI-MALEKI, A., YOUSEFI, M., AGHEBATI-MALEKI, L. **Current status of skin cancers with a focus on immunology and immunotherapy**. Cancer Cell International, v. 23, n. 1, p. 174, 2023.

KOWALSKI, S., KARSKA, J., TOTA, M., SKINDEROWICZ, K., KULBACKA, J., DRAG-ZALESIŃSKA, M. **Natural Compounds in Non-Melanoma Skin Cancer: Prevention and Treatment**. Molecules, v. 29, n. 3, p. 728, 2024.

Learnskin. **What Are The Benefits Of Iron Oxides in Sunscreen?** 2020. Disponível em: <<https://www.learnskin.com/articles/what-is-the-importance-of-iron-oxides-in-sunscreen-aa1741/>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

LIU, L., CHEN, J. **Advances in relationship between alcohol consumption and skin diseases.** Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, p. 3785-3791, 2023.

LOOMANS-KROPP, H. A., UMAR, A. **Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine.** NPJ precision oncology, v. 3, n. 1, p. 3, 2019.

LUZE, H., NISCHWITZ, S. P., ZALAUDEK, I., MÜLLECKER, R., KAMOLZ, L. P. **DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing—A systematic review.** Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 36, n. 6, p. 424-432, 2020.

MAHAMAT-SALEH, Y., AL-RAHMOUN, M., SEVERI, G., GHIAVAND, R., VEIEROD, M. B., CAINI, S., KVASKOFF, M. **Baseline and lifetime alcohol consumption and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC).** International Journal of Cancer, v. 152, n. 3, p. 348-362, 2023.

MANAN, V.K, SUMATHI, G. **Bioprospection and its future.** Scieng Publications. Chattisgarh, India. 200p. 2023.

MARTINEZ-GARCIA, M. A., CAMPOS-RODRIGUEZ, F., ALMENDROS, I., GARCIA-RIO, F., SANCHEZ-DE-LA-TORRE, M., FARRE, R., GOZAL, D. **Cancer and sleep apnea: cutaneous melanoma as a case study.** American journal of respiratory and critical care medicine, v. 200, n. 11, p. 1345-1353, 2019.

MARTINEZ-GARCIA, M. A., CAMPOS-RODRIGUEZ, F., NAGORE, E., MARTORELL, A., RODRIGUEZ-PERALTO, J. L., RIVEIRO-FALKENBACH, E., SEGURA, S. **Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma: a multicenter observational study in 443 patients.** Chest, v. 154, n. 6, p. 1348-1358, 2018.

Medical News Today. **Skin cancer by race and ethnicity.** 2023. Disponível em: <<https://www.medicalnewstoday.com/articles/skin-cancer-by-race>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Ministério da Saúde. **Câncer de Pele.** 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20pele%20%C3%A9,outro%20tipo%20de%20problema%20cut%C3%A2neo>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

NATAREN, N., YAMADA, M., PROW, T. **Molecular skin cancer diagnosis: Promise and limitations.** The Journal of Molecular Diagnostics, v. 25, n. 1, p. 17-35, 2023.

National Cancer Institute. **First Cancer TIL Therapy Gets FDA Approval for Advanced Melanoma.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/fda-amtagvi-til-therapy-melanoma>> Acessado em: outubro de 2024.

National Human Genome Research Institute. **Epigenomics Fact Sheet.** 2024. Disponível em: <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Epigenomics-Fact-Sheet>> Acesso em: 03 maio. 2024.

NEALE, R. E., LUCAS, R. M., BYRNE, S. N., HOLLESTEIN, L., RHODES, L. E., YAZAR, S., OLSEN, C. M. **The effects of exposure to solar radiation on human health.** Photochemical & Photobiological Sciences, v. 22, n. 5, p. 1011-1047, 2023.

News Medical Life Sciences. **How does alcohol consumption affect the immune system?** 2024. Disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/How-Does-Alcohol-Consumption-Affect-the-Immune-System.aspx>> Acesso em: 01 novembro. 2024.

NICHOLAS-HAIZELDEN, K., MURPHY, B., HOPTROFF, M., HORSBURGH, M. J. **Bioprospecting the skin microbiome: advances in therapeutics and personal care products.** Microorganisms, v. 11, n. 8, p. 1899, 2023.

NIKOLOUZAKIS, T. K., FALZONE, L., LASITHIOTAKIS, K., KRÜGER-KRASAGAKIS, S., KALOGERAKI, A., SIFAKI, M., TSIAOUSSIS, J. **Current and future trends in molecular biomarkers for diagnostic, prognostic, and predictive purposes in non-melanoma skin cancer.** Journal of Clinical Medicine, v. 9, n. 9, p. 2868, 2020.

Organização Mundial da Saúde. **Radiation: Ultraviolet (UV) radiation.** 2016. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-\(uv\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-(uv))> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Factsheet – 5 facts about alcohol and cancer.** 2021. Disponível em:<<https://www.who.int/europe/publications/m/item/factsheet-5-facts-about-alcohol-and-cancer>> acesso em: 03 novembro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Radiation: The Ultraviolet (UV) Index.** 2022a. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index)> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Ambient (outdoor) air pollution.** 2022b. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)> Acesso em: 05 abril. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **No level of alcohol consumption is safe for our health.** 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>> Acesso em: 05 novembro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Noncommunicable diseases.** 2024a. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1> Acesso em: 04 abril. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Air Pollution.** 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1> Acesso em: 04 abril. 2024.

PARRADO, C., MERCADO-SAENZ, S., PEREZ-DAVO, A., GILABERTE, Y., GONZALEZ, S., JUARRANZ, A. **Environmental stressors on skin aging. Mechanistic insights.** Frontiers in pharmacology, v. 10, p. 759, 2019.

PFEIFER, G. P. **Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer.** Genome instability & disease, v. 1, n. 3, p. 99-113, 2020.

PNIEWSKA, A., KALINOWSKA-LIS, U. **A Survey of UV Filters Used in Sunscreen Cosmetics.** Applied Sciences, v. 14, n. 8, p. 3302, 2024.

PRENDERGAST, C. M., CAPACCIONE, K. M., LOPCI, E., DAS, J. P., SHOUSHTARI, A. N., YEH, R., DE JONG, D. **More than Just skin-Deep: a review of Imaging's role in guiding CAR T-cell therapy for advanced melanoma.** Diagnostics, v. 13, n. 5, p. 992, 2023.

PUSHPANGADAN, P., GEORGE, V., IJINU, T. P., CHITHRA, M. A. **Biodiversity, bioprospecting, traditional knowledge. Sustainable development and value added products: a review.** Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy, v. 7, n. 01, p. 1-7, 2018.

RAHMAN, H. H., TOOHEY, W., MUNSON-MCGEE, S. H. **Exposure to arsenic, polycyclic aromatic hydrocarbons, metals, and association with skin cancers in the US adults.** Environmental Science and Pollution Research, v. 30, n. 45, p. 101681-101708, 2023.

SANTOS, M.O., LIMA, F. C. D. S., MARTINS, L. F. L., OLIVEIRA, J. F. P., ALMEIDA, L. M., CANCELA, M. C. **Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 69, n. 1, 2023.

SAWARKAR, A.; SHARMA, R. K.; GAUTAM, V. **Bioprospecting: Creating value for biodiversity.** The Pharma Innovation Journal, v. 8, n. 4, p. 256-265, 2019.

SJAKSTE, N., DJELIĆ, N., DZINTARE, M., ŽIVKOVIĆ, L. **DNA-BINDING and DNA-protecting activities of small natural organic molecules and food extracts.** Chemico-Biological Interactions, v. 323, p. 109030, 2020.

SOLTANTOYEH, T., AKBARI, B., KARIMI, A., MAHMOODI CHALBATANI, G., GHAHRI-SAREMI, N., HADJATI, J., MIRZAEI, H. R. **Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: challenges and road ahead.** Cells, v. 10, n. 6, p. 1450, 2021.

SPEER, R. M., NANDI, S. P., COOPER, K. L., ZHOU, X., YU, H., GUO, Y., LIU, K. J. **Arsenic is a potent co-mutagen of ultraviolet light.** Communications Biology, v. 6, n. 1, p. 1273, 2023.

TOW, R., HANOUN, S., ANDRESEN, B., SHAHID, A., WANG, J., KELLY, K. M., HUANG, Y. **Recent Advances in Clinical Research for Skin Cancer Chemoprevention.** Cancers, v. 15, n. 15, p. 3819, 2023.

WU, S. E., CHEN, Y. H., HUNG, C. T., & YANG, B. H. **Therapeutic cancer vaccines for nonmelanoma skin cancer.** Current Treatment Options in Oncology, v. 24, n. 5, p. 496-514, 2023.

WUNDERLICH, K., SUPPA, M., GANDINI, S., LIPSKI, J., WHITE, J. M., DEL MARMOL, V. **Risk Factors and Innovations in Risk Assessment for Melanoma, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma.** Cancers, v. 16, n. 5, p. 1016, 2024.

YU, X., ZHAO, H., WANG, R., CHEN, Y., OUYANG, X., LI, W., PENG, A. **Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine.** Cell Death Discovery, v. 10, n. 1, p. 28, 2024.

CAPÍTULO 9

FUNDAMENTOS DA TERAPIA GÊNICA: EXPLORANDO AS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS DA REVOLUÇÃO GENÉTICA

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Ana Clara Sales de Oliveira Otaviano

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6241212817934080>

Nathália da Silva Alves

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/8877758980622216>

Yasmin Dos Santos Silva Rodrigues da Costa

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/3598619902295172>

Tamara Silva

Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/5783576081975199>

Ana Carolina Proença da Fonseca

Laboratório de Genética Humana / Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afy, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/1794323070101460>

RESUMO: A terapia gênica é uma abordagem inovadora para tratar doenças genéticas e outras condições médicas, oferecendo tratamento potencialmente curativo para doenças que antes eram consideradas incuráveis ou difíceis de controlar. Atualmente existem quatro tipos básicos de terapia gênica: suplementação, silenciamento, substituição e edição. A terapia gênica pode ser feita utilizando diferentes técnicas, como vetores virais, vetores bacterianos, RNA de interferência e até mesmo CRISPR-Cas9. Uma das principais vantagens desse tipo de abordagem é que em comparação com as opções de tratamento convencionais, que devem requerer repetidas infusões, a terapia

gênica pode resolver diretamente a causa genética de determinada condição, eliminando a necessidade de medicamentos e terapias contínuas. Apesar dos grandes avanços que vem sendo conquistados nessa área, ainda existem dificuldades que devem ser superadas como a possibilidade de gerar um efeito não desejado (*off-target*) e o acesso limitado a esse tipo de abordagem terapêutica para a maioria da população mundial. Dessa forma, mesmo com os benefícios da terapia gênica, abrindo um grande leque de possibilidades para condições que antes seriam permanentes, mais estudos são necessários para compreender os efeitos que poderiam ocorrer *off-target*, além da necessidade de buscar formas de reduzir os custos de produção e facilitar o acesso para países menos desenvolvidos.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia gênica. Doenças genéticas. CRISPR-Cas9. Vetores. Edição gênica.

ABSTRACT: Gene therapy is an innovative approach for treating genetic diseases and other medical conditions, offering potentially curative solutions for diseases previously considered incurable or difficult to manage. Currently, there are four primary types of gene therapy: supplementation, silencing, replacement, and editing. Gene therapy can be conducted using various techniques, such as viral vectors, bacterial vectors, RNA interference, and CRISPR-Cas9. One of the main advantages of this approach is its ability to address the genetic root cause of a condition, eliminating the need for ongoing medications and therapies, unlike conventional treatments that often require repeated infusions. Despite significant advancements in this field, challenges remain, such as the risk of unintended effects (off-target effects) and limited access to this type of therapeutic approach for the majority of the world's population. Thus, while gene therapy opens up vast possibilities for treating conditions once considered permanent, further studies are necessary to better understand and mitigate off-target effects. Additionally, efforts to reduce production costs and improve accessibility in less developed countries are essential to ensure the broader availability of these groundbreaking treatments.

KEYWORDS: Gene therapy. Genetic diseases. CRISPR-Cas9. Vectors. Gene editing.

1 | HISTÓRICO DA TERAPIA GÊNICA

A terapia genética é uma abordagem inovadora que vem sendo utilizada como tratamento para diversas doenças genéticas e outras condições médicas que envolvem a inserção, remoção ou modificação de material genético nas células de um paciente. Esta técnica tem o potencial de oferecer tratamentos curativos para doenças que antes eram consideradas incuráveis ou difíceis de controlar (Gonçalves e Paiva, 2017). O princípio básico da terapia genética é corrigir a causa subjacente de uma doença em vez de apenas tratar seus sintomas. Esse objetivo pode ser alcançado pela introdução de genes funcionais que substituem genes defeituosos ou pela interrupção ou modificação da expressão de genes causadores de doenças (Alhakamy; Curiel; Berkland, 2021).

Desde seus primeiros experimentos no ano de 1970, essa terapia evoluiu significativamente, culminando em avanços recentes que destacam seu potencial transformador. No início da década de 70, o conceito de terapia genética foi aperfeiçoado à

medida que os avanços na biologia molecular forneciam uma compreensão mais profunda dos genes e suas funções. Um marco significativo no avanço da terapia ocorreu em 1990, quando a primeira aplicação clínica bem-sucedida foi realizada em um paciente com deficiência de adenosina desaminase (ADA), uma condição que leva à imunodeficiência grave. Esta intervenção inovadora demonstrou o potencial da terapia genética no tratamento de doenças hereditárias graves (Arjmand *et al.*, 2020).

A terapia genética passou por inúmeras descobertas e avanços ao longo de sua história. Na década de 2000, o desenvolvimento da técnica CRISPR-Cas9 revolucionou a capacidade de modificar genes com precisão e eficiência, fornecendo uma ferramenta poderosa para alteração genética (Liu *et al.*, 2023). Além disso, o progresso no desenvolvimento de vetores virais mais seguros e potentes, como lentivírus e vetores adenovirais, permitiu uma entrega mais eficaz de genes terapêuticos (Dunbar *et al.*, 2018).

O campo da terapia genética está avançando rapidamente, com inúmeros esforços de pesquisa e ensaios clínicos em andamento. A aprovação dessas terapias para condições como Atrofia Muscular Espinal e Amaurose Congênita de Leber (forma específica de cegueira hereditária) demonstra o progresso e o potencial dessa abordagem. No entanto, barreiras significativas permanecem, incluindo questões éticas, econômicas e logísticas relacionadas à fabricação e distribuição desses tratamentos. Pesquisas contínuas e o desenvolvimento de novas tecnologias são essenciais para superar esses desafios e melhorar ainda mais o impacto da terapia genética na edição de genes específicos (Chen *et al.*, 2020).

Existem quatro tipos básicos de terapia genética: suplementação, silenciamento, substituição e edição (Malech; Garabedian; Hsieh, 2022). A suplementação genética envolve a introdução de uma cópia funcional de um gene para compensar uma versão defeituosa ou ausente no corpo do paciente. Esse método é frequentemente usado para tratar doenças causadas por mutações que resultam em proteínas não funcionais ou ausentes. Ao adicionar uma cópia saudável do gene, é possível restaurar a função celular normal e aliviar os sintomas da doença (Ghosh; Thrasher; Gaspar, 2015).

O silenciamento de genes, por outro lado, busca reduzir ou eliminar a expressão de genes nocivos que contribuem para a progressão de certas doenças. Técnicas como interferência de RNA (RNAi) ou oligonucleotídeos *antisense* são usadas para interromper a produção de proteínas anormais. Essa abordagem tem se mostrado promissora no tratamento de doenças como câncer e alguns distúrbios neurodegenerativos (Chery, 2016).

A substituição de genes envolve a troca direta de um gene defeituoso por uma versão saudável. Ao contrário da suplementação, no qual uma cópia adicional é introduzida, a substituição visa corrigir a mutação diretamente no sítio genômico. Essa técnica é complexa e ainda está em estágios experimentais, mas tem o potencial de fornecer curas definitivas para várias condições genéticas (Maeder e Gersbach, 2016). Por fim, a edição de genes usa ferramentas como CRISPR-Cas9 para modificar precisamente o DNA, permitindo a

correção ou alteração de sequências genéticas específicas. Essa tecnologia revolucionária expandiu significativamente as possibilidades da terapia genética, permitindo intervenções precisas e personalizadas para uma ampla gama de doenças. A edição genética tem um grande potencial para a pesquisa biomédica e promete transformar o futuro da medicina (Hsu; Lander; Zhang, 2014).

2 | ESTRUTURA BÁSICA DA TERAPIA GÊNICA

O conceito de terapia gênica tem como alvo usar técnicas de DNA recombinante com a intenção de corrigir a alteração no genoma, ou seja, inserir ou substituir um gene disfuncional através da inserção da cópia do gene terapêutico (normal) de interesse, podendo ser uma ou mais cópias. No princípio, esse conceito estava baseado em doenças monogênicas, com defeitos em apenas um gene, como por exemplo a imunodeficiência primária (em inglês PID) - sendo a via de tratamento mais viável. No entanto, diversos estudos permitiram o desenvolvimento de ensaios que permitiram a expansão da terapia gênica, podendo assim ser aplicada em casos mais complexos, como câncer, hemofilia e distúrbios neurodegenerativos.

No caso de doenças multifatoriais (herança oligogênica ou poligênica), essa terapia é utilizada para mudar informações a nível celular, resultando em produção de receptores específicos, enzimas e proteínas importantes, podendo bloquear ou não as respostas do sistema imune (Linden, 2010; Kaufmann *et al.*, 2013; Oliveira, *et al.*, 2018; Sudhakare e Richardson, 2019).

Com a tecnologia na terapia gênica avançando cada vez mais, em 2004 foi aprovado um medicamento que é à base de adenovírus-p53, chamado *Gendicine*. Este medicamento é usado em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, sendo o fármaco produzido na China. Esse foi o primeiro país a introduzi-lo, o qual tratou mais de 10.000 pacientes que não apresentaram nenhum efeito adverso evidente, levando ao país o reconhecimento mundial no meio da ciência e da terapia gênica. Além disso, o medicamento *Glybera®*, *alipogene tiparvovec*, foi aprovado em 2012 para o tratamento de deficiência familiar de lipoproteína lipase (LPLD), sendo dois dos principais medicamentos usados para intervenção gênica (Kaufmann *et al.*, 2013).

Um exemplo de imunoterapia por modulação gênica é a vacina de DNA, que se utiliza um gene que codifica uma proteína específica do patógeno e é inserida no paciente. Essa imunoterapia faz com que o sistema imune seja capaz de produzir por tempo permanente a proteína externa e auxilie no combate à doença (Linden, 2010; Kaufmann *et al.*, 2013; Oliveira, *et al.*, 2018).

3 | TIPOS DE VETORES

3.1 Vetores não virais

Os vetores não virais são moléculas quimicamente produzidas com o intuito de transportar o DNA plasmidial, com o transgene terapêutico, até a célula alvo. O uso dos plasmídeos possibilita a expressão e tradução proteica que é de interesse na célula hospedeira, já que o mesmo tem a capacidade de transferência mais facilitada (Oliveira, et al., 2018).

Existem três tipos de vetores não virais, um deles é o lipoplexo, no qual o material genético do plasmídeo é recoberto por lipídio do tipo catiônico, neutro ou aniônico. Esse vetor tem como desvantagem a sua agregação por condições fisiológicas, limitando seu movimento e tempo útil de vida. Outro vetor é o poliplexo, formado por polímeros e ácidos nucleicos, sendo estável e de fácil passagem pela membrana celular. Além desses vetores, existem os lipopoliplexos, os quais são os mais estáveis e obtêm uma ótima transfecção (Oliveira, et al., 2018).

Apesar de os vetores virais serem mais fáceis e mais utilizados na pesquisa, há desvantagens na sua aplicação devido a sua limitação quando aplicado em órgãos como o cérebro ou por injeção intramuscular no caso do uso de vacinas de DNA. Esse fato ocorre por causa da abertura da membrana celular de interesse para que sejam inseridos a sequência de DNA modificada (Linden, 2010).

3.2 Vetores Virais

Os vetores virais representam uma ferramenta altamente eficaz na terapia gênica devido à sua capacidade intrínseca de invadir células com eficiência superior à dos plasmídeos. Enquanto os plasmídeos requerem agentes químicos ou físicos para permeabilizar a membrana celular, os vírus utilizam mecanismos biológicos naturais para introduzir seu material genético diretamente nas células-alvo (Kaufmann et al., 2013). Essa eficiência decorre de sua estrutura, que encapsula o DNA ou RNA em um capsídeo proteico, permitindo a entrega precisa de genes terapêuticos ao interior celular. Essa abordagem tem sido utilizada em diversas aplicações terapêuticas, permitindo a introdução de genes estrategicamente modificados no interior das células-alvo, abrindo caminho para tratamentos promissores de doenças genéticas (Kaufmann et al., 2013; Sudip et al., 2013).

3.2.1 *Vetores baseados em retrovírus*

Os vetores devem ser estritamente estáveis e os vetores virais são introduzidos por técnicas de DNA recombinante. O grupamento viral geralmente utilizado é o retrovírus, considerado estável para transferência de gene. Temos como exemplo desse grupo o HIV

(pertencente ao subgrupo bastante estudado também como uma via de vetores, os lentivirus) e HTLV, que contém seu material genético em forma de RNA - podendo ser transferido para células em estado de proliferação, o que fornece a possibilidade de integração ao material genético do hospedeiro. Essa terapia gênica *ex vivo* acontece de acordo com protocolos no qual exige isolamento de células do indivíduo para que a modificação dos genes ocorra em laboratório, sendo essas células posteriormente reintroduzidas ao paciente (Kaufmann *et al.*, 2013).

Uma vez que o retrovírus invade a célula de interesse, pode ocorrer a inserção do seu RNA dando o início a multiplicação do material genético, por meio da transcrição reversa pela enzima transcriptase reversa. Após a cópia do RNA ser realizada, a mesma deve ser integrada ao genoma do indivíduo pela enzima viral integrase. Esse material que será integrado irá conter os novos genes bem como o material genético viral e, uma vez que a célula realizar a divisão celular, seus novos componentes do genoma irão se multiplicar. A terapia gênica *ex vivo* permite a seleção, expansão e controle de qualidade das células alteradas antes da reinfusão, aprimorando assim a segurança e a eficácia da terapia (Sudip *et al.*, 2013).

3.2.2 Vetores baseados em Adenovirus

Um dos vetores mais utilizados na terapia gênica é o adenovírus humano (HAdV), que apresenta mais de 50 variantes conhecidas pela capacidade de infectar seres humanos e causar diversas patologias. Devido à sua ampla disseminação, grande parte da população já foi exposta a esses vírus, podendo causar uma imunidade preexistente contra algumas variantes. O genoma do HAdV é composto por DNA de fita dupla, que é inserido na célula hospedeira durante a infecção. Diferentemente dos retrovírus, o HAdV não integra seu material genético ao genoma da célula hospedeira, e sua transcrição ocorre de forma independente, como se fosse um gene endógeno. Desta forma, durante a divisão celular, as células-filhas não herdam os genes virais adicionados, o que limita sua utilização em terapias de longa duração. No entanto, este pode ser vantajoso em aplicações de curto prazo ou em cenários no qual a integração genômica não é desejada.

Esse tipo de vetor foi utilizado para a síntese do medicamento Gendicine®, um dos primeiros sistemas vetoriais com HAdV testados e comumente utilizados para o combate à alguns tipos de câncer através da terapia gênica. Estudos evidenciaram a alta eficiência desse sistema na ligação à várias proteínas de superfície da célula hospedeira, além da sua eficácia com relação a capacidade transgênica e sua alta estabilidade genética, favorecendo sua utilização em vacinas para o tratamento de diversos tipos de câncer (Linden, 2010; Sudip *et al.*, 2013).

3.2.3 Vetores baseados em Vírus Adeno Associados

Esses vetores contém uma fita simples que agrega seu material genético, sendo utilizados em terapias gênicas *in vivo* indicadas para casos de doenças raras derivadas de doenças monogênicas - inserção em locais específicos no cromossomo. Suas vantagens englobam a capacidade de transduzir células e manter uma expressão transgênica duradoura em células quiescentes, além de não ser patogênico. Porém seu uso pode oferecer algumas desvantagens como a sua limitada capacidade de carregar e produzir DNA, apresentando menor inserção para a clonagem nesse vetor em questão; se os tecidos não forem de seu alvo, pode ocasionar a toxicidade e estimular indesejadamente respostas do sistema imune; além do alto custo para desenvolvimento de terapias gênicas utilizando os AAV (Sudip *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2023).

3.2.4 Vetores baseados em Herpesvírus (HHV)

Outro grupo de vetores virais são os HHV os quais podem causar vários tipos de infecções como líticas, latentes ou persistentes, tendo subdivisão em grupos de proteínas: iniciais imediatas (regulam a transcrição gênica), iniciais (fatores de transcrição e enzimas) e tardias (proteínas produzidas pela replicação do material genético viral). Atualmente a desvantagem de se utilizar esses vetores é a resposta imune que bloqueia as atividades das moléculas vétoriais, destruindo proteínas do HHV, em contrapartida suas vantagens incluem maior tropismo celular e capacidade de maior inserção de material genético (Oliveira, *et al.*, 2018).

4 | APLICAÇÕES DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

4.1 Terapia Gênica na Hemofilia: Um Passo em Direção à Cura

Ao longo de diversas pesquisas e evoluções, atualmente a terapia gênica tem a possibilidade de mediar doenças complexas através de ensaios clínicos desenvolvidos. Algumas dessas doenças teve papel importante para registar a evolução dessa importante área da ciência, um exemplo é a hemofilia que é uma doença causada por apenas um gene, porém há seus subtipos e o manuseio da terapia gênica nesse caso consiste na indução do gene saudável no indivíduo, estimulando a produção da proteína ausente (Linden, 2010).

Estudos realizados com células de cães e camundongos, foi comprovada uma recuperação prolongada da atividade pró-coagulante mediada pelo fator IX através de terapia gênica experimental. Nesses estudos, foi utilizado um vetor derivado de vírus adeno associado (rAAV) contendo o gene codificante do fator IX em indivíduos com hemofilia tipo B, no qual apresentaram sucesso satisfatório no tratamento e um dos pacientes que foi tratado com dose maior do rAAV-F9 apresentou níveis do tratamento terapêutico do fator testado circulante maior que 10% do normal, o que significa que a capacidade de

coagulação sanguínea seria maior, porém esse resultado não durou por muito mais tempo do que esperado, desaparecendo após o tratamento em seis semanas. Os resultados deste e de outro paciente mostraram que as células do fígado foram capazes de degenerar e inibir os efeitos da terapia pelo vetor, acionando o sistema imune contra os estímulos terapêuticos (Manno *et al.*, 2003; Linden, 2010).

4.2 Terapia Gênica no Combate ao Câncer

Atualmente os estudos clínicos de terapia gênica estão sendo concentrados em indivíduos com câncer em estágio avançado que consiste na técnica de genes suicidas, no qual células tumorais recebem um gene diferente. Este não se integra no genoma de humanos, codificando a enzima timidina cinase, derivada do material genético do herpesvírus. Essa enzima consiste em matar a célula na presença de uma droga denominada *Ganciclovir*, transformando-a em uma toxina que afeta apenas células tumorais e preservando os neurônios (Linden, 2010).

Os resultados provenientes de ensaios clínicos que utilizam essa tecnologia seguem sendo promissores. Pode ser observado um aumento na sobrevida de pacientes com tumores agressivos que afetam o sistema nervoso central, como o glioblastoma, e que foram tratados com *Ganciclovir* quando comparados aos indivíduos que foram tratados com terapia convencional (Linden, 2010).

5 | TERAPIA GÊNICA NO MUNDO E NO BRASIL

Recentemente, diferentes aplicações de terapias genéticas foram aprovadas por instituições reguladoras em todo o mundo para o tratamento de diferentes condições, incluindo o câncer, cegueira e desordens metabólicas. Por exemplo, Zolgensma foi aprovada como tratamento para atrofia muscular espinal, enquanto Luxturna foi aprovada para o tratamento de distrofia da retina, que é capaz de causar cegueira (Li *et al.*, 2023).

Entretanto, para que seja possível disponibilizar um tratamento com terapia gênica, se faz necessária uma infraestrutura adequada e um suporte financeiro para custear os insumos, além de profissionais altamente qualificados, elevando os custos e limitando o acesso da população ao tratamento (Cornetta *et al.*, 2022; Fox e Booth, 2024).

O problema se estende ao nível mundial, visto que as principais pesquisas envolvendo terapias gênicas e aprovações de tratamentos se concentram majoritariamente nos países desenvolvidos na América do Norte e na Europa. Esse fator limita o desenvolvimento de soluções específicas para doenças prevalentes em outras partes do mundo, que podem apresentar características específicas (Cornetta *et al.*, 2022).

Além da falta de infraestrutura, países sem agências regulatórias ou com recursos limitados podem enfrentar dificuldades para aprovar e implementar novas terapias, já que

a aprovação de novos tratamentos é um processo complexo que varia de acordo com a região. Nos EUA a *Food and Drug Administration* (FDA) exige protocolos específicos para aprovar terapias gênicas, assim como a *European Medicines Agency* (EMA) na Europa (Cornetta *et al.*, 2022; Fox e Booth, 2024). No Brasil, essa área segue em desenvolvimento seguindo as normas estabelecidas pela da Anvisa, com aprovação do *Tisagenlecleucel* e do *Luxturna* no ano de 2022, e do *Roctavian* em 2024, entre outras terapias (Anvisa, 2022; Anvisa, 2022; Anvisa, 2024).

6 | CONCLUSÃO

As terapias gênicas têm se mostrado bastante promissoras, trazendo tratamentos inovadores para doenças genéticas, como distrofia muscular de Duchenne, fibrose cística, doença de Huntington, que atualmente não têm cura, além de outras doenças crônico-degenerativas, como o câncer e a doença de Alzheimer (Sudhakar e Richardson, 2019; Miyadera *et al.*, 2020; Elangkovan e Dickson, 2021; Li *et al.*, 2023). Apesar das vantagens desse tipo de abordagem discutidas anteriormente, algumas dificuldades podem surgir na realização das terapias gênicas e/ou após o tratamento como a modificação de algum trecho do DNA que não é de interesse (*off-target*) ou a perda de uma função exercida normalmente pelo organismo (Li *et al.*, 2023; Wang e Shao, 2023).

Assim, é possível destacar os benefícios da utilização da terapia gênica em patologias anteriormente sem cura; no entanto, mais estudos são necessários para compreender os efeitos a longo prazo que podem ocorrer *off-target*, além da necessidade de buscar maneiras de reduzir os custos de produção e facilitar o acesso para países menos desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa aprova primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofilia A no Brasil.** Brasil, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-tratamento-de-hemofilia-a-no-brasil>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil.** Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

ALHAKAMY, Nabil A.; CURIEL, David T.; BERKLAND, Cory J. **The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application.** *Drug discovery today*, v. 26, n. 7, p. 1602-1619, 2021.

ARJMAND, Babak et al. **The horizon of gene therapy in modern medicine: advances and challenges.** Cell Biology and Translational Medicine, Volume 8: Stem Cells in Regenerative Medicine, p. 33-64, 2020.

CHEN, Wei; HU, Yang; JU, Dianwen. **Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects.** Acta Pharmaceutica Sinica B, v. 10, n. 8, p. 1347-1359, 2020.

CHERY, Jessica. **RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications.** Postdoc journal: a journal of postdoctoral research and postdoctoral affairs, v. 4, n. 7, p. 35, 2016.

CORNETTA, K.; BONAMINO, M.; MAHLANGU, J.; MINGOZZI, F.; RANGARAJAN, S.; RAO, J. **Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India.** Molecular Therapy, v. 30, n. 6, 2022.

DUNBAR, Cynthia E. et al. **Gene therapy comes of age.** Science, v. 359, n. 6372, p.4672, 2018.

ELANGKOVAN, N.; DICKSON, G. **Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy.** Journal of Neuromuscular Diseases, v. 8, n. s2, p. S303–S316, 2021.

FOX, T. A.; BOOTH, C. **Improving access to gene therapy for rare diseases.** Disease Models & Mechanisms, v. 17, n. 6, p. dmm050623, 2024.

GHOSH, Sujal; THRASHER, Adrian J.; GASPAR, H. Bobby. **Gene therapy for monogenic disorders of the bone marrow.** British journal of haematology, v. 171, n. 2, p. 155-170, 2015.

GONÇALVES, Giuliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas.** Einstein (São Paulo), v. 15, p. 369-375, 2017.

HSU, Patrick D.; LANDER, Eric S.; ZHANG, Feng. **Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering.** Cell, v. 157, n. 6, p. 1262-1278, 2014.

INDU, Sudip et al. **Gene therapy: An overview.** Journal of Orofacial Sciences, v. 5, n. 2, p. 83-87, 2013.

KAUFMANN, Kerstin B. et al. **Terapia genética em movimento.** EMBO molecular medicine , v. 5, n. 11, p. 1642-1661, 2013.

LI, X.; LE, Y.; ZHANG, Z.; XUANXUAN NIAN; LIU, B.; YANG, X. **Viral Vector-Based Gene Therapy.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 9, p. 7736–7736, 2023.

LINDEN, Rafael. **Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será.** Estudos avançados, v. 24, p. 31-69, 2010.

LIU, Zaoqu et al. **Recent advances and applications of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy.** Molecular Cancer, v. 22, n. 1, p. 35, 2023.

MAEDER, Morgan L.; GERSBACH, Charles A. **Genome-editing technologies for gene and cell therapy.** Molecular therapy, v. 24, n. 3, p. 430-446, 2016.

MALECH, Harry L.; GARABEDIAN, Elizabeth K.; HSIEH, Matthew M. **Evolution of gene therapy, historical perspective.** Hematology/oncology clinics of North America, v. 36, n. 4, p. 627-645, 2022.

MANNO, C. S. et al. **Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response.** Nat. Med., v.12, n.3, p.342-7, 2006.

MIYADERA, K.; CONATSER, L.; TELMO LLANGA; CARLIN, K.; O'DONNELL, P.; BAGEL, J. H.; SONG, L.; KURTZBERG, J.; R. JUDE SAMULSKI; GILGER, B. C.; HIRSCH, M. **Intrastromal Gene Therapy Prevents and Reverses Advanced Corneal Clouding in a Canine Model of Mucopolysaccharidosis I.** Molecular Therapy, v. 28, n. 6, p. 1455–1463, 2020.

OLIVEIRA, Bárbara de Alencar et al. **Vetores vírais para uso em terapia genética.** Revista Pan-Amazônica de Saúde , v. 2, pág. 10-10, 2018.

SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. M. **Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases.** Neurotherapeutics, v. 16, n. 1, p. 166–175, 2019.

WANG, Y.; SHAO, W. **Innate Immune Response to Viral Vectors in Gene Therapy.** Viruses, v. 15, n. 9, p. 1801–1801, 2023.

CAPÍTULO 10

IMAGEM CORPORAL E SATISFAÇÃO SEXUAL DE MULHERES USUÁRIAS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Data de submissão: 07/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Bruna Eduarda Haçul

Residência Multiprofissional em Atenção Primária com Ênfase em Saúde da Família, Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0009-0007-9902-3307>

Bruna Mayara Brandão

Fisioterapeuta pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0002-3422-2483>

Giovana Frazon de Andrade

Departamento de Fisioterapia,
Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0002-9120-0600>

Maria Cristina Umpierrez Vieira

Departamento de Enfermagem,
Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0002-2173-4009>

Dannyele Cristina da Silva

Departamento de Enfermagem,
Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0003-1927-8435>

Josiane Lopes

Departamento de Fisioterapia,
Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0003-0128-4618>

Pedro Augusto Clemente

Mestrando em Ciências Farmacêuticas,
Universidade Estadual do Centro-Oeste.
Guarapuava-PR
<https://orcid.org/0000-0002-9120-0600>

RESUMO: O desejo sexual é marcado por fatores psicológicos e fisiológicos e por diversos motivos, como a insatisfação com o próprio corpo, as mulheres podem apresentar diminuição do prazer causando insatisfação sexual. Compreender a relação entre a insatisfação corporal e a insatisfação sexual se torna importante em ações em saúde de mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde, norteando os cuidados. O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre satisfação corporal e atividade sexual de mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde. Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, de delineamento transversal, realizado em uma Unidade Básica de Saúde na cidade

de Guarapuava/PR. Foi realizada coleta de dados por meio da aplicação de questionário estruturado, respondido por 326 mulheres. Foi avaliada a satisfação sexual pelo questionário Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F) e a imagem corporal pela Escala de Silhuetas de Stunkard. A análise entre as variáveis foi por meio da Regressão de Poisson com cálculo da Razão de Prevalência bruta e ajustada e Intervalo de Confiança 95% (IC95%). A amostra foi composta por mulheres com média de idade de 33,52, da raça branca, com companheiro(a), que trabalham, com filhos, satisfeitas sexualmente e insatisfeitas com o corpo. Encontrou-se associação estatística entre a insatisfação sexual e a média de idade ($<0,05$), possuir filhos ($<0,001$), estar na menopausa ($<0,001$), e insatisfação corporal ($<0,05$). Houve maior prevalência de insatisfação sexual em mulheres que estavam insatisfeitas com o corpo, tanto na análise bruta como na ajustada. Concluiu-se que existe relação entre a insatisfação com a imagem corporal e a insatisfação sexual em mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Sexualidade; Aparência Física, Satisfação Pessoal; Saúde da Mulher.

BODY IMAGE AND SEXUAL SATISFACTION AMONG WOMEN IN PRIMARY CARE

ABSTRACT: Sexual desire is influenced by psychological and physiological factors, and dissatisfaction with one's own body can lead women to experience reduced pleasure, resulting in sexual dissatisfaction. Understanding the relationship between body dissatisfaction and sexual dissatisfaction is important for guiding women's health interventions within Brazil's Unified Health System (SUS). This study aimed to examine the relationship between body satisfaction and sexual activity among women attending a Primary Health Care Unit. This is an epidemiological, observational, cross-sectional study conducted in a Primary Health Care Unit in Guarapuava, Paraná, Brazil. Data collection involved a structured questionnaire completed by 326 women. Sexual satisfaction was assessed using the Sexual Quotient - Female Version (QS-F), and body image was evaluated with Stunkard's Silhouette Scale. The analysis of the variables was conducted using Poisson regression to calculate crude and adjusted Prevalence Ratios (PR) with a 95% Confidence Interval (CI). The sample consisted of women with an average age of 33.52, predominantly white, in relationships, employed, with children, sexually satisfied, and dissatisfied with their body. A statistical association was found between sexual dissatisfaction and factors such as average age ($p < 0.05$), having children ($p < 0.001$), being in menopause ($p < 0.001$), and body dissatisfaction ($p < 0.05$). Sexual dissatisfaction was more prevalent among women dissatisfied with their bodies, both in crude and adjusted analyses. The study concludes that there is a relationship between body image dissatisfaction and sexual dissatisfaction among women.

KEYWORDS: Sexuality; Physical Appearance, Body; Personal Satisfaction; Women's Health.

1 | INTRODUÇÃO

O desejo sexual é marcado por fatores psicológicos e fisiológicos existentes no corpo humano. Ao ser exposta a estímulos sexuais, a mulher apresenta um ciclo de respostas dividido em cinco fases: o início da atividade sexual; a excitação; a sensação de excitação subjetiva que leva a consciência do desejo; o aumento gradativo da excitação

e do desejo, atingindo ou não o orgasmo; e a satisfação física e emocional, preparando a mulher para um próximo ato sexual. Essas fases levam a mulher ao prazer e satisfação sexual; porém, muitas mulheres sofrem com disfunções sexuais que alteram ou inibem esse ciclo, impedindo que o processo aconteça (BATISTA, 2017).

Essas disfunções性uals podem ser caracterizadas por transtorno do desejo/interesse sexual, transtorno da excitação sexual, transtorno orgástico e transtorno da aversão sexual (CLAYTON; KINGSBERG; GOLDSTEIN, 2018). Muitas dessas são causadas por dispareunia, definida como uma dor recorrente ou persistente associada à relação sexual, gerada por alterações físicas ou psicológicas; e pelo vaginismo, caracterizado pela dificuldade ou impossibilidade de penetração do pênis na vagina (SARTORI; OLIVEIRA et al., 2018). Mesmo apresentando disfunções que causam dor, 80% das mulheres não relatam a algum profissional da saúde, sendo o constrangimento e a vergonha os principais impedimentos (CLAYTON; KINGSBERG; GOLDSTEIN, 2018).

Alguns fatores influenciam o desenvolvimento de disfunções sexuais, como a endometriose (FAIRBANKS et al., 2017), patologias e cirurgias na coluna vertebral (MOSCICKI; BACHMANN, 2022), histórico de abuso sexual (LEES et al., 2018), realização de partos enquanto jovem (FUCHS et al., 2021), situação econômica familiar, trabalho (AFZALI et al., 2020) e outros fatores psicológicos, como a ansiedade e depressão (RAHMANI et al., 2022). Existem também fatores que podem ser protetivos contra disfunções sexuais, como a prática de exercícios físicos, comunicação íntima, educação sexual e ter uma imagem corporal positiva (MCCOOL-MYERS et al., 2018).

A imagem corporal é definida como a imagem formada pela mente do indivíduo em relação ao seu próprio corpo, que pode revelar uma insatisfação ou uma preocupação referente ao tamanho e à forma corporal (SECCHI; CAMARGO; BERTOLDO, 2009). Ela diz respeito não apenas aos atributos externos e objetivos, mas também às representações subjetivas da aparência física, desempenhando um papel importante nos sentimentos, nas atividades, na escolha de parceiros e até da carreira (TOMAS-ARAGONES; MARRON, 2016). Distorções da imagem corporal são frequentes no sexo feminino, em que padrões impostos culturalmente pela sociedade, pela mídia, redes sociais, entre outros, fazem com que as mulheres desejem um padrão corporal incompatível com a realidade, gerando baixa autoestima e fazendo com que essa mulher não se sinta satisfeita com a própria aparência. Isto é um fator importante na satisfação sexual, pois, se a mulher não se sentir satisfeita com o corpo e aparência, terá vergonha de se expor aos(as) parceiros(as), tornando a relação sexual desconfortável (FIAMONCINI; REIS, 2018).

Compreender a relação entre a insatisfação corporal e a insatisfação sexual torna-se importante devido à escassez de estudos acerca da temática, além de os achados colaborarem com a ampliação do conhecimento dos profissionais da saúde, norteando os cuidados em saúde na Atenção Primária às mulheres com insatisfação sexual, direcionando um olhar especial para as questões relacionadas à sexualidade e imagem corporal. Assim,

o objetivo deste estudo foi verificar a relação entre satisfação corporal e satisfação sexual de mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde.

2 | MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, de delineamento transversal, realizado em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) na cidade de Guarapuava - PR, com mulheres cadastradas no programa de Saúde Integral da Mulher. Em setembro de 2021, estavam cadastradas 1.811 mulheres com idade de 18 a 59 anos no programa de Saúde Integral da Mulher. Retirando-se as gestantes ($n= 43$), foram elegíveis para o estudo 1.768 mulheres. Para seleção da amostra, foi realizado cálculo amostral utilizando o aplicativo *StatCalc* do programa *Epi Info 7.2.4*. Considerando-se uma margem de erro de 5%, prevalência do desfecho de 50% e nível de confiança de 95%, resultou em uma amostra de 316 mulheres. Considerando possíveis perdas e recusas, foi acrescentado um percentual de 20% sobre este número, totalizando 379 mulheres. Os critérios de inclusão foram mulheres entre 18 e 59 anos, que tinham entendimento e clareza para responder às questões e que concordavam com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram critérios de exclusão mulheres gestantes.

2.1 Coleta de dados e variáveis do estudo

A coleta de dados foi realizada por meio da aplicação de questionário estruturado, realizada no período de 02 de outubro de 2021 a 15 de fevereiro de 2022. Utilizou-se um questionário contendo quarenta e sete perguntas, com média de 10 minutos para respondê-lo. O questionário foi dividido em cinco blocos, sendo eles: 1) caracterização da amostra, 2) hábitos de vida, 3) saúde da mulher, 4) desempenho sexual e 5) satisfação corporal. As mulheres foram convidadas a participar da pesquisa por meio de abordagem direta da pesquisadora na unidade básica de saúde nos dias de consulta; e por ligação telefônica sendo posteriormente marcado um encontro para a coleta presencial dos dados no caso de aceite.

A variável dependente foi a insatisfação sexual, avaliada pelo questionário Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F), validado por Abdo, (2009). O QS-F contém 10 perguntas que abordam cinco domínios: desejo e interesse sexual, excitação e sintonia com o parceiro, conforto, orgasmo e satisfação. Sua pontuação de cada pergunta varia de 0 a 5 e o resultado é obtido pela soma das respostas multiplicado por dois, gerando um score entre 0 a 100 pontos, sendo 0-20 nulo ou ruim, 22-40 ruim a desfavorável, 42-60 desfavorável a regular, 62-80 regular a bom, e 82-100 bom a excelente. Para este trabalho, a variável foi categorizada em Insatisfação Sexual (0 a 60 pontos) e Satisfação Sexual (62 a 100 pontos).

A variável independente foi a imagem corporal, coletada pela Escala de Silhuetas

de Stunkard, validada e traduzida por Scagliusi et al., (2006). Esta escala consiste em nove figuras femininas que variam da mais magra (1) à mais gorda (9). Primeiro, o indivíduo escolhe o número da silhueta que se assemelha a sua aparência real, e depois o número da silhueta que corresponde ao que acredita ser a aparência ideal. Subtrai-se a pontuação da aparência real da pontuação da aparência ideal, gerando um score de -8 a +8. Considera-se com satisfação corporal aquela que apresenta pontuação igual a zero, e insatisfação corporal as demais pontuações.

2.2 Processamento e análise de dados

Os dados coletados foram digitados no programa Microsoft Office Excel® e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences – IBM SPSS Statistic v.19* para *Windows®* por meio de análises descritiva das variáveis por distribuição de frequências absolutas e relativas. A associação entre as variáveis foi verificada por meio dos testes Qui-quadrado de Pearson e ANOVA (significância estatística 5%, p-valor <0,05). Calculou-se a Razão de Prevalência bruta e ajustada e intervalo de confiança de 95% pela Regressão de Poisson. A categoria de referência da variável independente “imagem corporal” foi a resposta “satisfita”. As análises foram ajustadas por dois modelos definidos de acordo com a literatura, sendo estes: modelo 1: idade contínua, situação conjugal (com companheiro; sem companheiro), trabalho (sim; não), filhos (sim; não), e modelo 2: todas as variáveis do modelo anterior e uso de contraceptivo (sim; não) e menopausa (sim; não).

2.3 Aspectos éticos

Este trabalho obedeceu a todos os preceitos éticos relacionados à pesquisa com seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro - Oeste, sob o número do CAAE 50951621.2.0000.0106. Foram apresentados a todos os participantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e somente seguia a pesquisa mediante aceitação.

3 | RESULTADOS

Entre as 1.768 elegíveis a participar da pesquisa, 326 mulheres foram convidadas a responder ao questionário. Considerando as perdas e recusas (52 não quiseram participar da pesquisa, 5 se mudaram e 1 não respondeu majoritariamente ao questionário), totalizou-se 269 mulheres neste estudo. A amostra foi composta por mulheres com média de idade de $33,52 \pm 10,15$, majoritariamente da raça branca (74,0%), com companheiro(a) (74,3%), que trabalham (63,8%), com filhos (79,0%), satisfeitas sexualmente (79,5%) e insatisfeitas com o corpo (81,8%).

Em relação a variável dependente, 20,6% da amostra apresentou insatisfação

sexual. A tabela 1 apresenta a associação da insatisfação sexual segundo variáveis sociodemográficas e de saúde. Encontrou-se associação estatística entre a insatisfação sexual e a média de idade ($<0,05$), possuir filhos ($<0,001$), estar na menopausa ($<0,001$), e insatisfação corporal ($<0,05$).

	INSATISFAÇÃO SEXUAL		
	n	%	p-valor*
Média de Idade	34,74	-	<0,05
Situação Conjugal			
Com companheiro	40	20,1	
Sem companheiro	15	21,7	0,77
Trabalho			
Sim	33	19,3	
Não	23	23,7	0,39
Filhos			
Sim	54	25,6	
Não	01	1,8	<0,001
Uso de contraceptivo			
Sim	31	20,8	
Não	24	20,3	0,92
Menopausa			
Sim	13	46,4	
Não	42	17,6	<0,001
Imagen Corporal			
Satisfeta	49	18,2	
Insatisfeta	220	81,8	<0,05
TOTAL	55	20,5	

*p-valor definido pelo Qui-quadrado de Pearson com significância 5%

Tabela 1. Insatisfação sexual associada a variáveis sociodemográfica e de saúde de mulheres cadastradas no programa Saúde Integral da Mulher, em Guarapuava-PR, no ano de 2021. (n=55)

Em relação a análise principal deste estudo, a tabela 2 apresenta a Razão de Prevalência (RP) bruta e ajustada da insatisfação sexual relacionada à imagem corporal. Notou-se que houve maior prevalência de insatisfação sexual em mulheres que estavam insatisfetas com o corpo quando comparadas com a categoria de referência. Esta associação foi encontrada na análise bruta, mantendo-se no modelo ajustado 1 e modelo ajustado 2.

IMAGEM CORPORAL	INSATISFAÇÃO SEXUAL		
	RP Bruto (IC95%)	RP ajuste 1 (IC95%)	RP ajuste 2 (IC95%)
Satisfita	1,0	1,0	1,0
Insatisfita	2,89 (1,10 – 7,63)	3,12 (1,04 – 9,30)	3,23 (1,09 – 9,60)

RP: Razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%; Modelo de ajuste 1: média de idade, estado civil, trabalho e filhos; Modelo de ajuste 2: média de idade, estado civil, trabalho, filhos, uso de contraceptivo e menopausa.

Tabela 2. Razão de Prevalência da insatisfação sexual associada a insatisfação corporal em mulheres cadastradas no programa Saúde Integral da Mulher, em Guarapuava-PR, no ano de 2021.

4 | DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi verificar a associação entre imagem corporal e insatisfação sexual em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde. Nesse prisma, é importante destacar que a saúde da mulher foi reconhecida de maneira superficial apenas nas primeiras décadas do século XX, com os principais temas reduzidos à gravidez e ao parto; neste sentido, restringia-se a saúde da mulher à sua especificidade biológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Com o passar dos anos, foram implantados programas para auxiliar na saúde das mulheres, como, em 1974, o Programa Nacional de Saúde Materno-Infantil, que realizou ações como: pré-natal, parto e puerpério. Em 1984, foi implementado o Programa de Atenção Integral de Saúde da Mulher, que incluiu ações de atenção à saúde como: prevenção de câncer cérvico-uterino e mamário, entre outras. Os programas foram sendo modificados e aprimorados, conferindo um olhar especial à saúde feminina (SANTOS; ARAÚJO, 2016).

Em 2004, com o fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), elaborou-se a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), constituída por um movimento de diversas mulheres que lutavam para demonstrar que a saúde feminina não estava ligada apenas às questões reprodutivas, mas também a fatores socioculturais (CONASEMS, 2019). No Paraná, segundo estatísticas da Secretaria Estadual de Saúde, as mulheres são a maioria no estado e as principais usuárias do SUS, sendo um grupo prioritário no desenvolvimento de ações que contemplam a atenção integral à saúde feminina em todas as etapas da vida, aumentando a informação e o cuidado entre elas (PARANÁ, 2022). Usando dados de saúde de mulheres cadastradas no PAISM, a presente pesquisa aprofundou os conhecimentos relacionados à saúde sexual, encontrando resultados que chamam a atenção, como, por exemplo, a insatisfação sexual associada à imagem corporal, à presença de filhos, à menopausa e à idade.

Observou-se que a insatisfação sexual está relacionada à presença de filhos. A

gestação é um processo de mudanças físicas e psicológicas e, como resultado desse processo, há a alteração da vida sexual (BRANECKA-WOŹNIAK et al., 2020). A pesquisa de Santos e Souza (2021) mostrou que o nascimento de um filho pode gerar um impacto negativo no desempenho sexual em virtude das alterações emocionais e físicas da mulher, colocando a vida sexual em segundo plano.

Disfunções sexuais ocorrem também em porcentagem significativa de mulheres na menopausa (KHALESI et al., 2020), devido a fatores de risco além da deficiência de estrogênio (SCAVELLO et al., 2019). O trabalho realizado por Silva et al. (2020) com 140 mulheres mostrou que uma em cada três mulheres sente dor durante a relação, associando a menopausa com o fato de sentir dor durante a relação sexual. Esse desconforto pode ocorrer por diversos motivos, como a privação de estrogênio, que leva ao ressecamento vaginal, gerando dor e refletindo no baixo libido e na insatisfação sexual (SILVA et al., 2020). No entanto, problemas sexuais na menopausa são subdiagnosticados e subtratados, e a educação dos profissionais de saúde e dos pacientes é crucial para a conscientização das opções disponíveis para manter e melhorar a saúde genitourinária e sexual em geral (SCAVELLO et al., 2019).

Apesar da associação entre menopausa e insatisfação sexual, comprehende-se que mulheres em faixas etárias mais elevadas apresentam maior insatisfação com a vida sexual. Um estudo realizado por Antônio et al. (2016) mostrou que, em uma amostra de 45 mulheres, as mais jovens apresentavam maior prevalência de disfunção sexual, levando a uma menor satisfação sexual quando comparadas às mulheres mais velhas. Os autores apontam que mulheres mais velhas têm uma vida sexual ativa há mais tempo, com melhor conhecimento do próprio corpo e de suas vontades, o que diminui a insatisfação sexual.

No que se refere ao objeto principal deste estudo, encontrou-se associação entre imagem corporal e insatisfação sexual, tanto na análise bruta como na análise ajustada. A forma como as mulheres veem seu corpo de forma negativa interferiu na satisfação sexual. O autor Shonts (1990) apud Barros (2005) afirma que as emoções têm um importante papel na construção da imagem corporal do indivíduo, podendo agir de forma direta em sua percepção. Estudos mostram que a insatisfação com a imagem corporal pode originar-se de crenças sociais, que impõem como “padrão” de imagem uma pessoa magra, sendo que na realidade encontramos vários tipos de corpos (HEIDER; SPRUYT; HOUWER, 2018).

Para as mulheres, a qualidade do ato sexual importa mais que a quantidade, e estudos mostram que elas levam em consideração o amor, o carinho e a afeição (PECHORRO; DINIZ; VIEIRA, 2009). A insatisfação com a imagem corporal implica de forma direta na satisfação sexual das mulheres que foram avaliadas, mesmo após ajuste pelas variáveis de confusão, fortalecendo a relação entre os objetos de estudo. O corpo fora dos padrões impostos pela sociedade leva à diminuição da autoconfiança, deixando as mulheres inseguras com a própria aparência e, muitas vezes, com a autoimagem distorcida. Estudo feito por Gomes (2020) mostrou que mulheres com insatisfação corporal

apresentaram também uma insatisfação sexual. Nesse mesmo estudo, o autor encontrou que a insegurança com o corpo levava essas mulheres a sentir vergonha da própria aparência durante a relação, não aproveitando o momento e gerando insatisfação sexual.

5 | CONCLUSÃO

Por meio da condução desta pesquisa, foi possível concluir que existe relação entre a imagem corporal e a insatisfação sexual em mulheres que são atendidas em uma Unidade Básica de Saúde. Estes achados poderão auxiliar no planejamento de ações à saúde de mulheres no âmbito da Atenção Primária, norteando os cuidados de forma integral e multiprofissional, promovendo bem-estar, aceitação do corpo e melhora da qualidade de vida e satisfação sexual.

Apesar da relação encontrada, comprehende-se que o delineamento transversal deste estudo confere algumas limitações, como a causalidade reversa dos objetos de pesquisa. Ainda, assume-se limitações no tamanho amostral, pois a coleta foi realizada no período de pandemia da COVID-19, gerando alto número de recusas e dificuldades por parte das pesquisadoras em contactar as mulheres vinculadas ao programa.

Apesar das limitações, entende-se que a temática apresenta grande relevância em saúde pública no que tange o cuidado à saúde integral da mulher, tornando essencial o estímulo à produção de mais pesquisas voltadas a essa temática. Desta forma, sugere-se a condução de estudos com delineamento longitudinal, com maior abrangência no tamanho amostral, e ampliando a outras variáveis importantes relacionadas à satisfação sexual de mulheres.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. N. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. **Diagnóstico & Tratamento**, v.14, n.2, p. 89-1, 2009.
- AFZALI, M. et al. Investigation of the Social Determinants of Sexual Satisfaction in Iranian Women. **Sexual Medicine**, v. 8, n. 2, p. 290–296, 1 jun. 2020.
- ANTÔNIO, J. et al. Função sexual feminina, desgaste emocional por insatisfação sexual e inteligência emocional. **Fisioterapia Brasil**, v. 17, n. 6, p. 544-550, 2016.
- ANTONIOLI, R. D. S.; SIMÕES, D. Abordagem fisioterapêutica nas disfunções sexuais femininas. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, 2010.
- BARROS, D. E. Imagem corporal: a descoberta de si mesmo. **História, Ciências, Saúde**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 547-54, 2005.
- BATISTA, C. D. S. Fisioterapia como parte da equipe interdisciplinar no tratamento das disfunções sexuais femininas. **Medicina Sexual**, v. 22, n. 2, p. 83-87, 2017.

Branecka-Woźniak D, Wójcik A, Błażejewska-Jaśkowiak J, Kurzawa R. Sexual and Life Satisfaction of Pregnant Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 13;17(16):5894. doi: 10.3390/ijerph17165894. PMID: 32823797; PMCID: PMC7459482.

CONASEMS. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. **Saúde da Mulher: A construção do cuidado integral**. CONASEMS, 2019. Disponível: <https://www.conasems.org.br/saude-da-mulher-a-construcao-do-cuidado-integral-e-a-desconstrucao-do-machismo/>

CLAYTON, A. H.; KINGSBERG, S. A.; GOLDSTEIN, IN. Evaluation and Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder. **Sexual Medicine**, v. 6, n. 2, p. 59-74, 2018.

FAIRBANKS, F. et al. Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. **Gynecological endocrinology**, v. 33, n. 7, p. 544–547, 3 jul. 2017.

FIAMONCINI, A. A.; REIS, M. D. M. F. D. Sexualidade e gestação: Fatores que influenciam na expressão da sexualidade. **Revista Brasileira de Sexualidade Humana**, v. 29, n. 1, p. 91-102, 2018.

FUCHS, A. et al. The impact of motherhood on sexuality. **Ginekologia polska**, v. 92, n. 1, p. 1–6, 2021.

GOMES, T. E. A. **Satisfação conjugal, satisfação sexual e imagem corporal em casais: estudo exploratório**. Dissertação de Mestrado em Psicologia. Universidade do Porto, 2020.

HEIDER, N.; SPRUYT, A.; HOUWER, J. D. Body Dissatisfaction Revisited: On the Importance of Implicit Beliefs about Actual and Ideal Body Image **Psychologica Bélgica**, v. 57, n. 4, p. 73-158, 2018.

KHALESI, Z. B. et al. The impact of menopause on sexual function in women and their spouses. **African Health Sciences**, Vol. 20, n. 4. 2020.

LARA, L. A. D. S. et al. Abordagem das disfunções sexuais femininas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 6, n. 30, Jun 2008.

LEES, B. F. et al. Abuse, cancer and sexual dysfunction in women: A potentially vicious cycle. **Gynecologic oncology**, v. 150, n. 1, p. 166–172, 1 jul. 2018.

LORENZI, D. R. S. D.; SACILOTO, B. Freqüência da atividade sexual em mulheres menopausadas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 4, p. 52, 2006.

MCCOOL-MYERS, M. et al. Predictors of female sexual dysfunction: a systematic review and qualitative analysis through gender inequality paradigms. **BMC women's health**. 18(1), 108. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher Princípios e Diretrizes**. Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, 2004.

MOSCICKI, P.; BACHMANN, G. A. Characterization of Female Sexual Dysfunction Associated with Spinal Pathology and Surgery. **Sexual medicine reviews**, v. 10, n. 4, p. 493–498, 1 out. 2022.

PARANÁ. Governo do Estado. Agência Estadual de Notícias. **Com políticas públicas amplas, estado reforça cuidado integral e permanente às mulheres**. Paraná Governo do Estado, 2022. Disponível em: <https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Com-politicas-publicas-amplas-Estado-reforca-cuidado-integral-e-permanente-mulheres>

PECHORRO, P.; DINIZ, A.; VIEIRA, R. Satisfação sexual feminina: Relação com funcionamento sexual e comportamentos sexuais. **Análise Psicológica**, v. 27, n. 1, p. 99-108, 2009.

RAHMANI, A. et al. Sexual Function and Mood Disorders Among Menopausal Women: A Systematic Scoping Review. **The journal of sexual medicine**, 19(7), 1098–1115. 2022.

SARTORI, D. V. B. et al. Atuação da fisioterapia nas disfunções性uais. **Femina®**, v. 46, n. 1, p. 32-37, 2018.

SANTOS, D. E; SOUZA, N. B. D. Insatisfação sexual na vida conjugal: fatores psicológicos envolvidos. **Revista Científica Online**, v. 13, n. 1, 2021.

SANTOS, H. F. L.; ARAÚJO, M. M. Políticas de Humanização ao pré-natal e parto: uma revisão da literatura. **Revista Científica FacMais**, v. 6, n. 2, 2016.

SCAGLIUSI, F. B. et al. Concurrent and discriminant validity of the Stunkard's figure rating scale adapted into Portuguese. **Apetite**, v. 47, p. 77-82, julho 2006.

SCAVELLO, I. et al. Sexual health in menopause. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 9, 1 set. 2019.

SECCHI, K.; CAMARGO, B. V.; BERTOLDO, R. B. Percepção da imagem corporal e representações sociais do corpo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 25, n. 2, 2009.

SILVA, J. M. R. D. et al. Avaliação da função sexual de mulheres na menopausa. **Colloquium Vitae**, v. 12, n. 3, p. 65-73, 2020

SOUZA, G. C. A. et al. Relação entre satisfação sexual e satisfação com a imagem corporal de mulheres obesas e mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, 2021

TOMAS-ARAGONES, L.; MARRON, S. E. Body image and body dysmorphic concerns. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 96, p. 47–50, 1 jul. 2016.

INTEGRAÇÃO NO MANEJO DA RINITE E CONJUNTIVITE ALÉRGICAS - EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS E QUALIDADE DE VIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 07/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Marcelo Almeida Novaes

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Natalia Barretos e Sousa

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

não apenas na redução dos sintomas, mas também na educação dos pacientes e acompanhamento clínico contínuo para otimizar o tratamento e o manejo das condições alérgicas.

PALAVRAS-CHAVE: Conjuntivite; alergia; tratamento

RESUMO: A rinite alérgica (RA) e a conjuntivite alérgica (CA) são condições inflamatórias frequentemente associadas, resultando em sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Ambas são desencadeadas por reações imunológicas a alérgenos e frequentemente coexistem devido à continuidade anatômica do trato respiratório superior. O tratamento eficaz requer uma abordagem integrada, combinando antialérgicos orais, como a bilastina, que oferece alívio prolongado dos sintomas oculares e nasais, e corticosteroides intranasais e tópicos para controle adicional. A imunoterapia alérgeno-específica também é uma opção eficaz para pacientes com sintomas persistentes. A segurança e tolerabilidade dos tratamentos, bem como a melhora na qualidade de vida, são aspectos críticos a considerar. A gestão eficaz das condições alérgicas deve focar

INTEGRATIVE MANAGEMENT OF ALLERGIC RHINITIS AND CONJUNCTIVITIS - TREATMENT EFFICACY AND QUALITY OF LIFE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Allergic rhinitis (AR) and allergic conjunctivitis (AC) are frequently associated inflammatory conditions that impact patients' quality of life. Both are triggered by immune reactions to allergens and often coexist due to the anatomical continuity of the upper respiratory tract. Effective treatment requires an integrated approach, combining oral antihistamines like bilastine, which provides prolonged relief of ocular and nasal symptoms, with intranasal and topical corticosteroids for additional control. Allergen-specific immunotherapy is also an effective option for patients with persistent symptoms. Safety and tolerability of treatments, as well as improvement in

quality of life, are critical factors to consider. Effective management of allergic conditions should focus not only on symptom reduction but also on patient education and continuous clinical follow-up to optimize treatment and management of allergic conditions..

KEYWORDS: Conjunctivitis; allergy; treatment.

INTRODUÇÃO

A interação entre conjuntivite alérgica e rinite alérgica é um tema relevante na prática médica devido à alta prevalência dessas condições e ao impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Ambas as condições estão frequentemente associadas a respostas imunológicas mediadas por IgE, e sua coexistência é comum, especialmente em indivíduos com predisposição atópica. A compreensão da relação entre essas doenças e o desenvolvimento de estratégias eficazes de manejo é essencial para melhorar o controle dos sintomas e reduzir a carga dessas doenças (REICH et al., 2024).

A conjuntivite alérgica é uma inflamação da conjuntiva ocular causada por uma reação alérgica. Essa condição é caracterizada por sintomas como prurido ocular, lacrimejamento, hiperemia e edema palpebral. A conjuntivite alérgica é frequentemente desencadeada pela exposição a alérgenos ambientais, como pólen, ácaros, pelos de animais e mofo. Estudos têm mostrado que a conjuntivite alérgica afeta aproximadamente 20% da população, com maior prevalência em crianças e jovens adultos. A patogênese da conjuntivite alérgica envolve a sensibilização inicial a alérgenos e a subsequente ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que causam os sintomas clínicos observados (DOUGLAS, 2019).

Por outro lado, a rinite alérgica é uma inflamação da mucosa nasal causada por uma reação alérgica. Assim como na conjuntivite alérgica, a rinite alérgica é mediada por IgE e desencadeada por alérgenos inalados. Os sintomas típicos da rinite alérgica incluem coriza, obstrução nasal, espirros e prurido nasal. A rinite alérgica pode ser classificada como sazonal, quando os sintomas estão associados à exposição a alérgenos específicos, como pólen, ou perene, quando os sintomas ocorrem durante todo o ano devido à exposição contínua a alérgenos, como ácaros e pelos de animais. A prevalência global da rinite alérgica é estimada em aproximadamente 10-30%, com variações regionais significativas (BLAISS, 2018).

A relação entre conjuntivite alérgica e rinite alérgica é amplamente reconhecida, e as duas condições frequentemente coexistem. Essa associação pode ser explicada pela continuidade anatômica e funcional do trato respiratório superior, que inclui a mucosa nasal e a conjuntiva ocular. A exposição a alérgenos desencadeia uma resposta inflamatória que afeta tanto a mucosa nasal quanto a conjuntiva, resultando em sintomas de rinite e conjuntivite alérgicas. De fato, estima-se que cerca de 70% dos pacientes com rinite alérgica também apresentem conjuntivite alérgica, e até 90% dos pacientes com conjuntivite

alérgica tenham rinite alérgica concomitante (BIELORY, 2017).

O manejo das condições alérgicas concomitantes, como rinite e conjuntivite alérgicas, representa um desafio clínico. O tratamento eficaz exige uma abordagem integrada que considere ambas as condições de forma simultânea. Isso pode incluir o uso de medicamentos anti-histamínicos, corticosteroides tópicos e imunoterapia alérgeno-específica. A imunoterapia, em particular, tem demonstrado ser uma opção eficaz para reduzir a sensibilidade aos alérgenos e aliviar os sintomas tanto da rinite quanto da conjuntivite alérgicas. Além disso, a identificação e a evitação de alérgenos específicos são fundamentais para o controle dos sintomas em pacientes alérgicos (SANTOS, 2020).

A qualidade de vida dos pacientes com rinite e conjuntivite alérgica pode ser significativamente afetada pela presença de sintomas crônicos e recorrentes. Estudos indicam que a coexistência dessas condições está associada a um maior impacto na qualidade de vida, com efeitos negativos sobre o sono, a concentração e o desempenho diário. Além disso, a associação de rinite e conjuntivite alérgicas pode levar a um maior risco de complicações, como sinusite e otite média, devido à obstrução nasal prolongada e à disfunção da trompa de Eustáquio (SILVA, 2021).

Em termos de implicações clínicas, é essencial que os profissionais de saúde estejam atentos à possibilidade de coexistência de rinite e conjuntivite alérgica em pacientes que apresentam sintomas oculares e nasais. O diagnóstico correto e a implementação de um plano de tratamento abrangente podem melhorar significativamente o controle dos sintomas e a qualidade de vida dos pacientes. A educação dos pacientes sobre a natureza dessas condições e a importância da adesão ao tratamento também desempenha um papel crucial na gestão eficaz dessas doenças (ARAÚJO, 2022).

Em conclusão, a interação entre conjuntivite alérgica e rinite alérgica reflete uma complexa inter-relação entre diferentes componentes do sistema imunológico e estruturas anatômicas do trato respiratório superior. A alta prevalência e o impacto significativo dessas condições na qualidade de vida destacam a importância de estratégias de manejo eficazes que abordem ambas as condições de forma integrada. A pesquisa contínua sobre os mecanismos subjacentes a essas doenças e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas são essenciais para melhorar o tratamento e os resultados clínicos em pacientes com conjuntivite e rinite alérgica.

O objetivo deste trabalho é explorar e analisar a inter-relação entre a rinite alérgica e a conjuntivite alérgica, destacando como essas condições frequentemente coexistem e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Através da revisão de estudos clínicos e pesquisas recentes, o trabalho busca identificar os mecanismos subjacentes que ligam essas duas condições, avaliar a eficácia dos tratamentos disponíveis e discutir as estratégias de manejo integradas que visam otimizar o controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram “*Conjuntivite*”; “*Alergia*”; “*tratamento*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3622 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 601 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 52 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 51 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 34 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 15 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

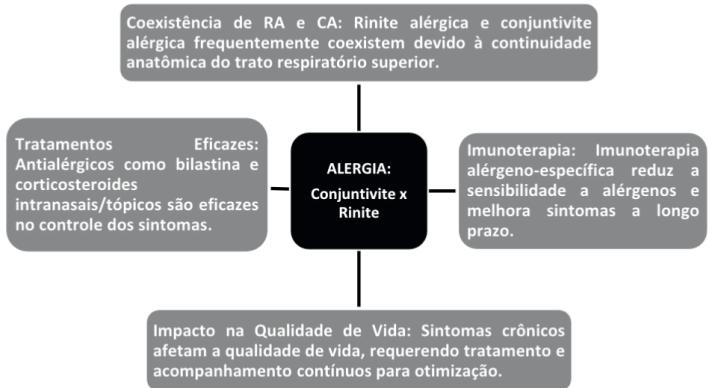


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A rinite alérgica (RA) e a conjuntivite alérgica (AC) são condições inflamatórias comuns que afetam uma parte significativa da população global. Ambas são desencadeadas por reações imunológicas a alérgenos, resultando em sintomas que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. A rinite alérgica caracteriza-se por sintomas predominantemente nasais, incluindo espirros, coriza, obstrução nasal e prurido. Por outro lado, a conjuntivite alérgica afeta principalmente os olhos, manifestando-se por prurido ocular, lacrimejamento, vermelhidão e edema palpebral. Embora distintas em sua apresentação clínica, essas condições frequentemente coexistem, e a compreensão de suas inter-relações é crucial para otimizar os métodos de tratamento (REICH et al., 2024).

A literatura aponta que tanto a rinite alérgica quanto a conjuntivite alérgica podem ser tratadas com uma variedade de abordagens terapêuticas. Estudos demonstraram que o tratamento com antialérgicos, corticosteroides e imunoterapia são eficazes para o controle dos sintomas alérgicos. Antialérgicos orais, como bilastina e outros anti-histamínicos, são frequentemente utilizados para tratar os sintomas nasais e oculares de ambas as condições. No entanto, a eficácia pode variar dependendo da apresentação clínica e da gravidade dos sintomas (REICH et al., 2024; STARR et al., 2023; MARINI et al., 2023). O uso de corticosteroides intranasais, como o fluticasona propionato (FP) e o mometasona, tem demonstrado eficácia superior na redução dos sintomas nasais da RA, enquanto os corticosteroides tópicos para os olhos, como a loteprednol e a prednisolona, são utilizados para controlar a inflamação ocular em casos de conjuntivite alérgica (GOMES et al., 2024).

Estudos comparativos de eficácia entre diferentes tratamentos são essenciais para guiar as decisões clínicas. O tratamento com bilastina 0.6% demonstrou superioridade em relação ao veículo na redução dos sintomas oculares de conjuntivite alérgica, incluindo prurido ocular, lacrimejamento e edema palpebral, com uma eficácia sustentada por até

16 horas. As análises também confirmam que a bilastina também é eficaz na redução dos sintomas nasais de rinite alérgica, embora seu efeito seja mais pronunciado na redução de prurido ocular em comparação com outros antialérgicos. Comparações de eficácia entre bilastina e outros antialérgicos, como cetotifen, estão em andamento, o que pode fornecer mais informações sobre a superioridade relativa desses tratamentos (MORETTIN et al., 2023; ZHANG et al., 2024; RODRIGUEZ-PLATA et al., 2023).

Além dos tratamentos farmacológicos, a imunoterapia alergênica tem sido uma opção de tratamento para pacientes com rinite alérgica e conjuntivite alérgica que não respondem adequadamente a medicamentos convencionais. Artigos discutem a eficácia da imunoterapia na redução da sensibilidade a alérgenos específicos e na melhoria dos sintomas ao longo do tempo. A imunoterapia pode ser administrada por via subcutânea ou sublingual, e estudos demonstram que é uma abordagem eficaz para a redução da sintomatologia alérgica e para a modulação da resposta imunológica a longo prazo. A resposta clínica à imunoterapia pode ser observada em diversos contextos alérgicos, incluindo rinite alérgica e conjuntivite alérgica (HOMBERG et al., 2023).

A avaliação dos efeitos adversos e a tolerabilidade dos tratamentos são aspectos importantes a considerar. São fornecidas informações sobre a segurança de diferentes opções de tratamento, como os corticosteroides intranasais e tópicos, bem como a bilastina (HORN et al., 2023; ANESI et al., 2022). Esses estudos mostram que a bilastina e outros tratamentos tópicos são geralmente bem tolerados, com efeitos colaterais mínimos reportados. Entretanto, a comparação entre a eficácia e a segurança de diferentes agentes continua a ser uma área de pesquisa ativa, conforme indicado em alguns trabalhos (DE BLAY et al., 2022). A segurança dos corticosteroides intranasais, em particular, é um aspecto importante devido ao potencial de efeitos adversos sistêmicos associados à sua alta biodisponibilidade (GOMES et al., 2023).

Além disso, exploram a relação entre a qualidade de vida dos pacientes e o tratamento das condições alérgicas. A rinite alérgica e a conjuntivite alérgica podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo no sono, no desempenho diário e na função social. A abordagem terapêutica deve considerar não apenas a eficácia na redução dos sintomas, mas também a melhoria geral na qualidade de vida. Também é enfatizada a importância de avaliações clínicas relevantes e bem fundamentadas para medir a eficácia dos tratamentos e a satisfação do paciente (KARAULOV et al., 2022; CLARK et al., 2021).

No contexto dos tratamentos emergentes, destaca-se o potencial da bilastina em melhorar os sintomas alérgicos de forma rápida e eficaz. A eficácia sustentada por até 16 horas da bilastina 0.6% e a sua boa tolerabilidade oferecem uma vantagem significativa sobre os tratamentos convencionais. A comparação com outros tratamentos, como o reproxalap, demonstra que novas abordagens podem oferecer melhorias adicionais na gestão das condições alérgicas (REICH et al., 2024; CLARK et al., 2021).

Além dos antialérgicos e corticosteroides, novas opções de tratamento estão sendo investigadas para melhorar a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos alérgicos. Algumas análises revelam avanços na pesquisa sobre novos agentes terapêuticos que visam melhorar a resposta alérgica e reduzir os efeitos colaterais. A evolução dos tratamentos para rinite e conjuntivite alérgicas reflete a necessidade contínua de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para cada paciente (STARR et al., 2023).

Em resumo, a rinite alérgica e a conjuntivite alérgica são condições com sintomas que se sobrepõem e frequentemente coexistem. O tratamento eficaz dessas condições requer uma abordagem integrada que considere tanto os sintomas nasais quanto oculares. A eficácia dos tratamentos varia e é influenciada por diversos fatores, incluindo a gravidade dos sintomas, a resposta ao tratamento e a tolerabilidade dos medicamentos. O avanço contínuo na pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos é crucial para melhorar o manejo dessas condições e a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A rinite alérgica (RA) e a conjuntivite alérgica (CA) são condições inflamatórias frequentemente associadas, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Ambas são desencadeadas por respostas imunológicas mediadas por IgE a alérgenos, resultando em sintomas que comprometem tanto as vias respiratórias superiores quanto a mucosa ocular. A prevalência elevada e a sobreposição dos sintomas entre essas condições ressaltam a importância de uma abordagem integrada no manejo clínico. A coexistência de RA e CA é amplamente reconhecida, com estudos demonstrando que até 70% dos pacientes com RA apresentam CA e vice-versa. Essa associação pode ser explicada pela continuidade anatômica e funcional do trato respiratório superior, que inclui a mucosa nasal e a conjuntiva ocular. A exposição a alérgenos, como pólen, ácaros e pelos de animais, desencadeia uma resposta inflamatória que afeta simultaneamente essas áreas, levando a um quadro clínico complexo. O tratamento eficaz dessas condições requer uma abordagem abrangente que aborde tanto os sintomas nasais quanto oculares. Antialérgicos orais, como a bilastina, têm demonstrado eficácia significativa na redução dos sintomas de RA e CA. A bilastina, em particular, tem se destacado pela sua eficácia prolongada, oferecendo alívio dos sintomas oculares e nasais com uma duração de ação de até 16 horas. Além disso, os corticosteroides intranasais e tópicos são fundamentais no controle dos sintomas, com corticosteroides intranasais como a fluticasona e mometasona mostrando eficácia na redução dos sintomas nasais e corticosteroides tópicos como o loteprednol e a prednisolona para o controle da inflamação ocular. A imunoterapia alérgeno-específica emerge como uma opção importante para pacientes com sintomas persistentes e não controlados com medicamentos convencionais. Estudos mostram que a imunoterapia pode reduzir a sensibilidade a alérgenos e melhorar os sintomas a longo prazo, sendo uma

abordagem eficaz tanto para RA quanto para CA. Essa terapia pode ser administrada por via subcutânea ou sublingual e tem se mostrado promissora na modulação da resposta imunológica. A segurança e tolerabilidade dos tratamentos são aspectos críticos a serem considerados. A bilastina e outros tratamentos tópicos geralmente são bem tolerados, com efeitos colaterais mínimos. No entanto, a segurança dos corticosteroides intranasais continua a ser um ponto de atenção devido ao potencial de efeitos adversos sistêmicos. A avaliação contínua da eficácia e segurança dos tratamentos é essencial para garantir que os pacientes recebam o melhor cuidado possível. Além disso, a qualidade de vida dos pacientes com RA e CA é frequentemente afetada pelos sintomas crônicos e recorrentes, que podem interferir no sono, desempenho diário e função social. Portanto, a abordagem terapêutica deve não apenas aliviar os sintomas, mas também melhorar a qualidade de vida. A educação dos pacientes e o acompanhamento clínico contínuo são fundamentais para o sucesso do tratamento e para garantir a adesão ao plano terapêutico. Em resumo, o manejo eficaz da rinite alérgica e da conjuntivite alérgica exige uma abordagem integrada e personalizada, considerando as particularidades de cada paciente e a interação entre as condições. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novos tratamentos são cruciais para aprimorar o controle dos sintomas e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A combinação de antialérgicos, corticosteroides e imunoterapia, junto com uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes, fornecerá uma base sólida para a otimização do tratamento e do manejo dessas condições alérgicas.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. M. Manejo clínico de condições alérgicas concomitantes: conjuntivite e rinite alérgica. Revista Brasileira de Alergologia, v. 34, n. 2, p. 123-131, 2022.
- BIELORY, L. Conjunctivitis and rhinitis: The allergic connection. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 139, n. 4, p. 1059-1070, 2017.
- BLAISS, M. S. The burden of allergic rhinitis. Allergy & Asthma Proceedings, v. 39, n. 6, p. 396-401, 2018.
- DOUGLAS, R. G. Pathogenesis and management of allergic conjunctivitis. Clinical and Experimental Allergy, v. 49, n. 7, p. 878-888, 2019.
- SANTOS, L. C. Immunotherapy in allergic conjunctivitis and rhinitis: Current perspectives. Allergy Reports, v. 27, n. 3, p. 267-275, 2020.
- SILVA, M. J. Impacto da rinite e conjuntivite alérgica na qualidade de vida dos pacientes. Estudos de Saúde Coletiva, v. 14, n. 4, p. 45-56, 2021.
- REICH, S.; et al. DEXTENZA versus Topical Steroid or Antihistamine Therapy for Treatment of Allergic Conjunctivitis. Clin Ophthalmol., v. 18, p. 473-480, 2024.
- STARR, C. E.; et al. The Phase 3 INVIGORATE Trial of Reproxalap in Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis. Clin Ophthalmol., v. 17, p. 3867-3875, 2023.

MARINI, M. C. et al. Efficacy and Toxicity Evaluation of Bepotastine Besilate 1.5% Preservative-Free Eye Drops Vs Olopatadine Hydrochloride 0.2% Bak-Preserved Eye Drops in Patients with Allergic Conjunctivitis. *Clin Ophthalmol.*, v. 17, p. 3477-3489, 2023.

STEIN GOLD, L. et al. Safety of Lebrikizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol.*, v. 24, n. 4, p. 595-607, 2023.

GOMES, P. J. et al. Bilastine 0.6% Preservative-free Eye Drops: A Once-daily Treatment for Allergic Conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, v. 34, n. 3, p. 167-176, 2024.

MORETTIN, C. E. et al. Correlation of Adenoviral Titers with Severity of Adenoviral Conjunctivitis and Time to Viral Clearance for 21 Days. *Optom Vis Sci.*, v. 100, n. 3, p. 187-193, 2023.

ZHANG, J. et al. Efficacy and safety of intratonsillar immunotherapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, v. 132, n. 3, p. 346-354.e1, 2024.

RODRIGUEZ-PLATA, E. et al. House dust mite subcutaneous immunotherapy has sustained long-term effectiveness on allergic rhinitis and asthma: A 10-year follow-up. *Immun Inflamm Dis.*, v. 11, n. 10, p. e1004, 2023.

HOMBERG, T. A. et al. Quality of life in adult patients using dialyzable leukocyte extract for allergic rhinitis. *Medicine (Baltimore)*, v. 102, n. 27, p. e34186, 2023.

HORN, A. et al. House dust mite sublingual immunotherapy tablet safety in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Worldwide clinical trial results. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, v. 130, n. 6, p. 797-804.e2, 2023.

ANESI, S. D. et al. Lirentelimab for severe and chronic forms of allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.*, v. 150, n. 3, p. 631-639, 2022.

DE BLAY, F. et al. Efficacy of N-acetyl aspartyl glutamic acid versus fluorometholone for treating allergic conjunctivitis in an environmental exposure chamber. *Clin Exp Allergy*, v. 52, n. 9, p. 1091-1100, 2022.

GOMES, P. J. et al. Efficacy of Once-Daily Ophthalmic Bilastine for the Treatment of Allergic Conjunctivitis: A Dose-Finding Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, v. 33, n. 4, p. 271-280, 2023.

KARAULOV, A. V. et al. Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: A post hoc Analysis of Quality of Life during a Phase III Study. *Int Arch Allergy Immunol.*, v. 183, n. 2, p. 160-167, 2022.

CLARK, D. et al. Clinically Relevant Activity of the Novel RASP Inhibitor Reproxalap in Allergic Conjunctivitis: The Phase 3 ALLEViate Trial. *Am J Ophthalmol.*, v. 230, p. 60-67, 2021.

CAPÍTULO 12

PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA EM DIFERENTES REGIÕES DO MUNDO

Data de submissão: 09/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Leonardo Paes Cinelli

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0002-5104-2572

Gabriela Barbosa Lat

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0000-6686-0300

Amanda Corrêa Almeida

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0006-5219-3125

Guilherme Viana do Nascimento Chaves

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0005-8800-7171

Clara Azevedo Custodio Alves Moniz de Aragão

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0000-9467-9357

Maria Luiza Costa de Mattos

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-9357-5888

Eduarda Paz Carvalho

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-1736-3349

Clemilson Berto Junior

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0001-9123-3536

Gabriel Ferreira Coelho

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-2406-2499

Edézio Ferreira da Cunha-Júnior

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0002-2833-1771

RESUMO: A resistência aos antimicrobianos nos ambientes hospitalares é relatada como um problema para saúde pública e podem ser observados em diferentes localidades do mundo. No Brasil encontram-se relatos de infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* associados à resistência à meticilina, assim como recentemente foram observadas novas cepas resistentes como, *Chryseobacterium indologenes* e *Brevundimonas brasiliensis* sp. em unidades de terapia intensiva. Confirmando o caráter de emergência global, foram relatados surtos de *E. faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Diante desse cenário, é vital entender a extensão atual do problema para combater essa ameaça, buscando compreender as tendências observadas em diferentes regiões, assim como a associação de patógenos e medicamentos que mais contribuem para a resistência, visando o combate e a prevenção de agravamentos futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção hospitalar; infecções bacterianas; resistência microbiana a medicamentos; unidade de terapia intensiva

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE IN INTENSIVE CARE UNITS IN DIFFERENT REGIONS OF THE WORLD

ABSTRACT: Resistance to antimicrobials in hospital environments is reported as a public health problem and can be observed in different locations around the world. In Brazil, there are reports of hospital infections caused by *Staphylococcus aureus* associated with methicillin resistance, as well as new resistant strains such as *Chryseobacterium indologenes* and *Brevundimonas brasiliensis* sp. in intensive care units. Confirming the global emergency, outbreaks of *E. faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* have been reported. Given this presented scenario, it is vital to understand the current extent of the problem to combat this threat, seeking to understand the trends observed in different regions, as well as the association of pathogens and medications that most contribute to resistance, aiming to combat and prevent future worsening.

KEYWORDS: Cross infection; Bacterial infection; Drug resistance; Intensive care units

1 | INTRODUÇÃO AOS ANTIMICROBIANOS

O termo antibiótico tem sua origem datada no século XIX, entretanto, foi apenas no século seguinte que Alexander Fleming descobriu a penicilina, substância derivada do gênero fúngico *Penicillium*, a qual apresentou atividade inibitória sobre o crescimento bacteriano, assim sendo considerada como o primeiro fármaco antimicrobiano. A partir deste marco, a utilização dos antibióticos expandiu-se para diferentes áreas, inclusive a sua aplicação relacionada à saúde humana, a qual dar-se-á foco neste trabalho. O uso abrangente dessas substâncias bioativas, tem apresentado como consequência o surgimento de microrganismos resistentes o que permite a sua sobrevivência na presença de antibióticos anteriormente eficazes, diminuindo ou até perdendo sua eficácia no tratamento destas infecções (HALAWA *et al.*, 2024).

Os principais mecanismos de ação dessa classe de medicamentos estão relacionados com a inibição de vias metabólicas, tais como replicação do DNA (inibição das

enzimas DNA girase e topoisomerase IV), inibição do metabolismo do ácido fólico, inibição de síntese proteica associada com o bloqueio de subunidades ribossomais, inibição da síntese de parede celular bacteriana e lesão direta da membrana plasmática (HALAWA *et al.*, 2024). A **figura 1** aponta a atuação de cada mecanismo de ação descrito.

Já acerca dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, estes estão relacionados com modificações em proteínas de membrana, tal como alteração na permeabilidade, bombas de efluxo, e degradação ou inativação dos fármacos por intermédio de ação enzimática, como exemplo podendo citar as β -lactamases (MADNI *et al.*, 2021). A **figura 2** apresenta de forma geral os mecanismos de resistência que as bactérias podem apresentar.

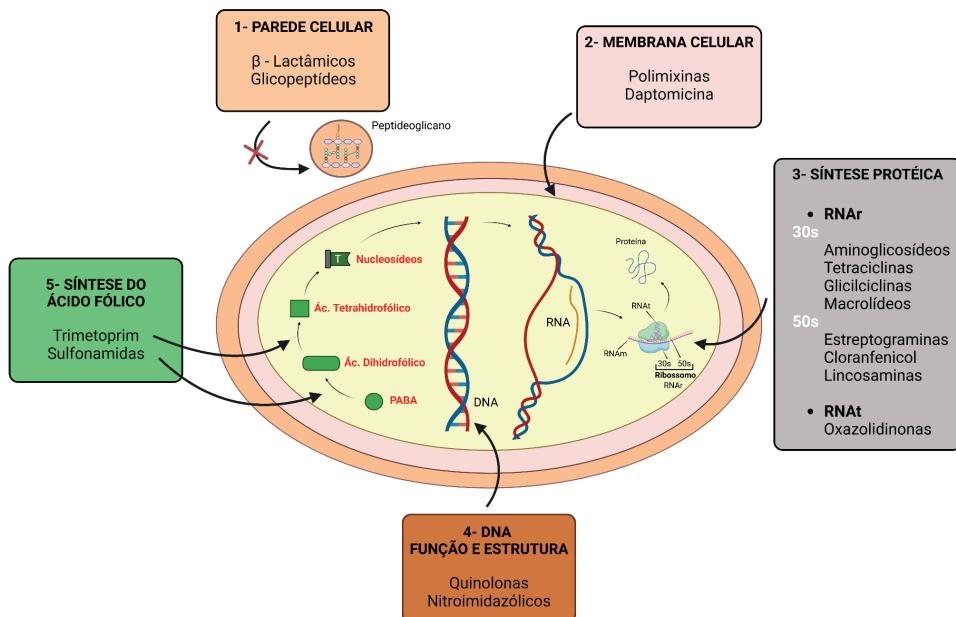


Figura 1: Diferentes mecanismos de ação dos antibióticos disponíveis. 1) Inibição na formação da parede celular bacteriana. 2) Desestabilização da membrana celular bacteriana, aumentando sua permeabilidade. 3) Bloqueio da produção de proteínas essenciais ao se ligarem aos ribossomos bacterianos ou ao RNAt. 4) Interrupção da replicação e transcrição do DNA bacteriano, impedindo a reprodução da bactéria. 5) Bloqueio da produção de ácido fólico, essencial para o crescimento e replicação bacteriana. Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

O relatório do Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana (GLASS) de 2022 destaca taxas alarmantes de resistência entre patógenos bacterianos prevalentes, dentre as quais pode-se citar que as taxas medianas relatadas em 76 países foram de 42% para *E. coli* resistente à cefalosporinas de terceira geração e 35% para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*World Health Organization (WHO) Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022*).

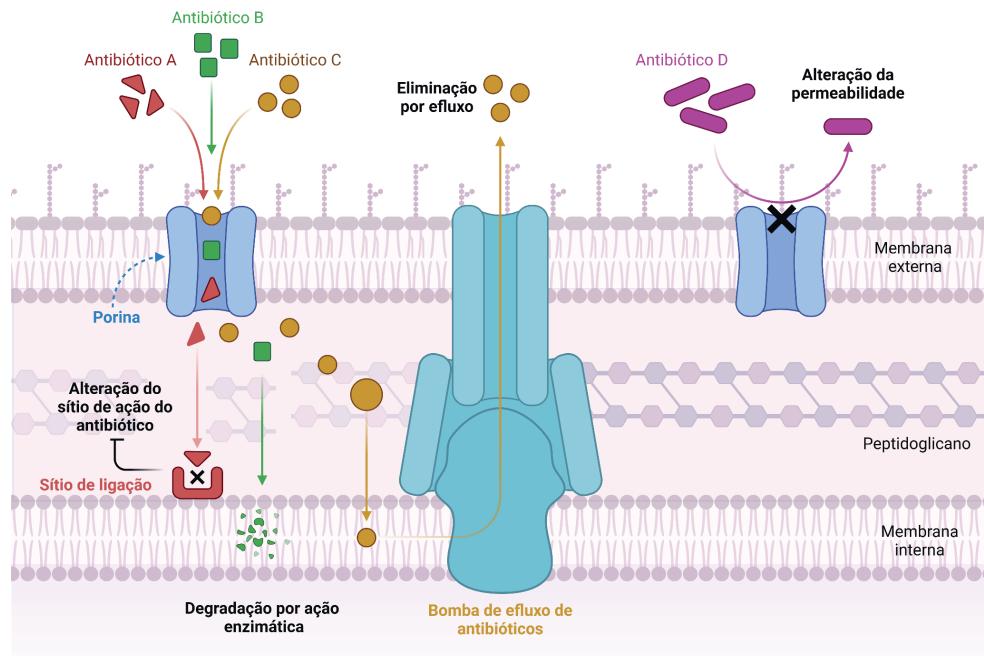


Figura 2: Principais mecanismos de resistência à antibióticos. Antibiótico A: Alteração no sítio de atuação do antibiótico. Antibiótico B: Produção de enzimas que eliminam os antibióticos, esses mecanismos destacam-se como sendo a estratégia mais frequente observada nas superbactérias. Antibiótico C: Bombeamento ativo do antibiótico para o exterior do citoplasma através de bombas de efluxo. Antibiótico D: Alteração na permeabilidade da membrana bacteriana. Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

À medida que a eficácia dos medicamentos mais modernos fica comprometida, devido ao surgimento de resistência, aumentam os riscos de infecções que dificultam o tratamento farmacológico. As projeções da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) indicam um aumento previsto na resistência aos antibióticos de última linha até 2035, em comparação com os níveis de 2005, apontando a necessidade urgente de práticas robustas de gestão do uso de antimicrobianos e de uma melhor cobertura de vigilância a essa resistência em todo o mundo (*World Health Organization (WHO) Antimicrobial Resistance*).

Além disso, as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) representam importantes problemas de segurança sanitária em todo o mundo e são definidas como infecções adquiridas após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação e que possam ser relacionadas diretamente a estes eventos e não presentes anteriormente ou durante o momento da admissão. As IRAS incluem infecções hospitalares (nosocomiais), associadas a cuidados prolongados, ambulatoriais e domiciliares (ABBAN *et al.*, 2023).

As infecções hospitalares ocorrem globalmente em países desenvolvidos e em

desenvolvimento, estas infecções quando associadas a resistência bacteriana contribuem para um aumento na morbidade e mortalidade (ABBAN *et al.*, 2023).

Um estudo realizado com o total de 11.177 pacientes adultos admitidos em um hospital demonstrou que 889 (8,0%) foram diagnosticados com pelo menos um episódio de IRAS, dos quais 341 evoluíram para óbito, refletindo em taxa mortalidade de 38,4%. Portanto, esse dado evidencia a necessidade urgente de práticas robustas de gestão contra resistência bacteriana em ambientes hospitalares em todo o mundo (SOUZA *et al.*, 2015).

2 | PRINCIPAIS PATÓGENOS BACTERIANOS

Em 2024, a OMS publicou a lista atualizada de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL), considerada instrumento global fundamental para o combate à resistência antimicrobiana e desenvolvimento de novos tratamentos. A BPPL atual abrange 24 patógenos, compreendendo 15 famílias de bactérias patogênicas resistentes a antibióticos, organizadas em categorias de priorização; crítica, alta e média. Nesta atualização da lista de 2017, foram removidas *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina, *Campylobacter* spp. resistente à fluoroquinolona, *Streptococcus pneumoniae* não suscetível à penicilina, *Providencia* spp. resistente cefalosporina de terceira geração e *S. aureus* resistente à vancomicina. Além disso, quatro novas combinações (bactéria/resistência) foram adicionadas: *Streptococcus* do Grupo A resistentes aos macrolídeos, *Streptococcus* do Grupo B resistentes à penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeos e *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. Tais alterações podem ser observadas na **figura 3** citado abaixo (*World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List*).

Entre todos os patógenos envolvidos em infecções multirresistentes, os bacilos Gram-negativos (BGN) – principalmente as espécies *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e *Klebsiella* spp. – são as mais preocupantes, uma vez que nenhuma nova classe de antibióticos foi desenvolvida contra esses microrganismos. Além disso, as taxas de resistência aos carbapenêmicos, o atual medicamento de escolha para infecções multirresistentes, aumentaram principalmente devido à produção de carbapenemases, tornando preocupante o manejo de infecções por essas bactérias. Os carbapenêmicos são especialmente importantes no manejo de pacientes em unidades de transplante, de terapia intensiva (UTIs) e entre indivíduos em quimioterapia, uma vez que os BGN multirresistentes são uma causa frequente de sepse nesses ambientes (COSTA; NOGUEIRA; CUNHA, 2020).

Grupo Crítico	Grupo de Alto Risco	Grupo de Médio Risco
 <i>Acinetobacter baumannii</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Carbapenêmicos 	 <i>Salmonella Typhi</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Fluorquinolonas 	 <i>Enterococcus faecium</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Vancomicina
 Enterobactérias <ul style="list-style-type: none"> Resistentes à Cefalosporinas de 3ª geração Resistentes à Carbapenêmicos 	 <i>Shigella spp.</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Fluorquinolonas 	 <i>Streptococcus - Grupo A</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Macrolídeos
 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Rifampicina 	 <i>Salmonella não-typhi</i> (Salmonelose não-tifoidal) <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Fluorquinolonas 	 <i>Streptococcus pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Macrolídeos
	 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Carbapenêmicos 	 <i>Haemophilus influenzae</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Ampicilina
	 <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Meticilina 	 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <ul style="list-style-type: none"> Resistente à Fluorquinolonas e/ou Cefalosporinas de 3ª geração

Figura 3: Lista de patógenos bacterianos prioritários. Em verde, os microrganismos classificados como grupo crítico, em laranja, as bactérias classificadas como grupo de alto risco, e em azul escuro, os pertencentes do grupo de risco médio. Adaptado de: (*World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List*). Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

As principais bactérias associadas com quadros de resistência ao redor do mundo são popularmente conhecidas pela sigla ESKAPE, sendo representadas pelas seguintes bactérias: *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (PILLONETTO *et al.*, 2021).

3 I ASSOCIAÇÃO ENTRE ESPÉCIES BACTERIANAS E PERFIS DE RESISTÊNCIA

Alguns estudos classificam o perfil de resistência aos antimicrobianos a partir de três grupos principais; identificação de *S. aureus* resistente à meticilina, *S. aureus* suscetível a meticilina e Enterobactérias produtoras de betalactamases (FERREIRA *et al.*, 2023). Esta categorização acerca de espécies gram positivas está associada com achados, os quais apontam que quando há resistência do grupo *Staphylococcus sp.* à meticilina é encontrada, há uma relação de propensão para que encontre-se resistência a outros agentes antimicrobianos, como fluoroquinolonas, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina e sulfametoaxazol combinado com trimetroprina (FERREIRA *et al.*, 2023). Outrossim, foram ainda documentadas cepas de *Staphylococcus coagulase-negativo* resistentes à oxacilina. (PILLONETTO *et al.*, 2021).

BGNs, tais como *E. coli* e *K. pneumoniae*, com a resistência aos antimicrobianos estão principalmente relacionadas com mutações e ações enzimáticas, como a das betalactamases e carbapenemases (FERREIRA *et al.*, 2023 e PILLONETTO *et al.*, 2021). Entretanto, os quadros mais urgentes de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos em UTIs, estão associadas com *A. baumannii*, a qual vem apresentando resistência à classe de antimicrobianos dos agentes carbapenêmicos, sendo a principal suspeita dessa causa, a ação enzimática de carbapenemases. Além disso, este mesmo perfil de resistência aos carbapenêmicos também foram encontrados em algumas cepas de *P. aeruginosa* (PILLONETTO *et al.*, 2021). Vale ressaltar ainda que no Brasil têm sido documentadas novas cepas, as quais apresentam resistência aos antimicrobianos, dentre estas, sobressaem-se *Chryseobacterium indologenes* e *Brevundimonas brasiliensis sp*, associadas a infecções hospitalares como, infecções do trato respiratório e urinário (SOARES *et al.*, 2023); (DAMAS *et al.*, 2022).

3.1 *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* com resistência a antibióticos, é um agente patógeno de alta prioridade presente na *Bacterial Priority Pathogens List* da OMS de 2024 devido à sua ameaça global, especialmente em ambientes de cuidados de saúde (*World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List*).

O Brasil tem relatado várias ondas de resistência de *S. aureus* a antimicrobianos. Um estudo conduzido por Pillonetto e colaboradores examinou a implementação de um sistema nacional de vigilância da resistência antimicrobiana e os dados epidemiológicos de 11.347 isolados bacterianos em 11 hospitais do Paraná, avaliando a resistência entre populações bacterianas nosocomiais e comunitárias. Entre esses isolados, 12,1% foram identificados como *S. aureus*, terceira bactéria mais prevalente, predominante em amostras do trato respiratório. Nos hospitais, *S. aureus* representou 15,2% dos isolados, com aproximadamente 23,3% associados à resistência à meticilina (MRSA). Esses isolados de MRSA apresentaram variação na suscetibilidade a antimicrobianos, com vancomicina e linezolid permanecendo como opções eficazes de tratamento devido à baixa resistência observada (PILLONETTO *et al.*, 2021).

Ainda no Brasil, outro grupo investigou os aspectos clínicos e demográficos dos pacientes com bacteraemia e os correlacionou aos perfis de resistência antimicrobiana dos patógenos comuns presentes entre as hemoculturas em um hospital terciário de Manaus/AM. Das 490 hemoculturas analisadas, 17,3% foram identificadas como *S. aureus*, onde desses isolados, 40% eram MRSA. Os isolados de MRSA apresentaram 66,6% de resistência às fluoroquinolonas, mas não houve resistência observada à vancomicina e linezolid, que permanecem como opções eficazes de tratamento (FERREIRA *et al.*, 2023).

3.2 *Enterococcus faecium*

No Japão, a disseminação de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) representa uma preocupação devido ao seu impacto significativo nas infecções relacionadas à assistência à saúde. Recentemente, houve uma série de surtos de infecções por VRE causados pela disseminação clonal em diversos hospitais. Muito embora no Japão, onde casos de VRE são geralmente raros, a ocorrência de um único caso é considerada digna de atenção devido à sua gravidade (Saito, Y., et al. 2022).

De acordo com Saito e col., durante o período de janeiro de 2018 a abril de 2021, o número total de casos de VRE atingiu 500 em quatorze hospitais na região de Aomori. A recuperação dos níveis de detecção de VRE aos patamares anteriores ao surto levou mais de três anos. A extensão e a duração dos surtos variaram entre os hospitais, refletindo as diferentes medidas de controle implementadas em cada instituição. O VRE foi identificado usando amostras de fezes e/ou esfregaços retais e amostras isoladas na fase inicial dos surtos em cada hospital foram enviadas ao Centro de Saúde Pública e Meio Ambiente da Prefeitura de Aomori para detecção dos genes vanA e vanB usando PCR multiplex (Saito, Y., et al. 2022).

Ainda no cenário japonês, entre janeiro de 2018 e abril de 2021, ocorreram em 14 hospitais com suspeita de transmissão entre hospitais. Esses hospitais, identificados como de A à N, estão distribuídos pelas seis principais regiões médicas da província. Por exemplo, o Hospital A, com menos de 100 leitos, registrou 15 casos ao longo de oito meses, enfrentando desafios devido à falta de especialistas em controle de infecção. Em contraste, o Hospital B, com mais de 400 leitos, viu um surto desencadeado pela transferência de um paciente do Hospital A, levando mais de 33 meses para ser controlado, apesar das medidas implementadas (Saito, Y., et al. 2022).

A percentagem de resistência em todas as amostras no Japão permaneceu em torno de 1,0 - 1,5%, exceto no período de janeiro a julho de 2019, quando os surtos e rastreios ativos na província de Aomori atingiram níveis máximos. A porcentagem de resistência de *E. faecium* na hemocultura em Aomori foi de 0% por vários anos até março de 2018, mas foi de 29,4% de outubro de 2018 a março de 2019 e de 22,5% no ano de outubro de 2018. Essas taxas são excepcionalmente altas para o Japão (Saito, Y., et al. 2022).

3.3 Bacilos Gram-Negativos (BGN)

Os BGN possuem importância clínica. Dentre os membros deste grupo, cita-se; *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *A. baumannii*. e *P. aeruginosa*.

Acerca de ocorrências de perfis de resistência expressos por BGN, nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com os achados recentes, ao serem testadas 514

amostras bacterianas com suspeita de resistência aos carbapenêmicos, 82,1% foram confirmadas como resistentes, sendo as principais espécies identificadas como, *K. pneumoniae complex* 62,8%, *E. cloacae complex* 13,8% e *E. coli* 11,7%. Além disso, tal estudo também traçou o perfil genético associado à resistências, demonstrando que 276 amostras foram isoladas e identificadas com a presença do gene blaKPC, o qual é relacionado à expressão de carbapenemases, e dentre estas, 87,3% isolados foram resistentes a todos os carbapenêmicos testados (LUTGRING *et al.*, 2023).

Semelhante ao relato supracitado de Lutgring e colaboradores (2023), no Japão a resistência por parte dos BGN aos carbapenêmicos também é uma problemática e se destaca em ambientes hospitalares. Conforme descrito por Ueda *et al.* (2023), foram isoladas 7838 amostras de *Enterobacteriaceae sp.* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes* e *E. cloacae*), dentre estas 11,4% expressaram produção de betalactamases, 0,3% foram identificadas como produtoras de carbapenemases, sendo 26,7% dos isolados resistentes a pelo menos a duas classes de antimicrobianos. Ainda sobre o panorama japonês, segundo Nanao e colaboradores (NANAQ; NISHIZAWA; FUJIMOTO, 2023), ao categorizar os critérios de risco de infecções bacterianas por espécies multirresistentes em UTIs, dos 173 pacientes incluídos no estudo, 74,6% apresentavam ao menos um dos fatores de risco determinados na análise.

Associando os achados mundiais com o cenário brasileiro, Costa e colaboradores, avaliaram a prevalência de resistência à carbapenêmicos em âmbito de infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, e *Klebsiella spp.* em Curitiba no Brasil. Considerando os BGN citados, 496 foram identificadas como cepas resistentes ao meropenem, foi observado que *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Klebsiella spp.* eram resistentes em 123, 74 e 299 amostras, respectivamente. Tais achados confirmam assim a relação direta de cepas de BGN com caráter de resistência aos antimicrobianos (COSTA; NOGUEIRA; CUNHA, 2020).

3.3.1 *Escherichia coli*

No cenário EUA, um estudo de 2021, foram analisados 329 isolados de *E. coli* para determinar sua resistência a antibióticos e múltiplos medicamentos, usando testes de sensibilidade antimicrobiana. Surpreendentemente, 95% dos isolados mostraram-se resistentes a pelo menos um antibiótico. Houve uma alta resistência aos antibióticos cefalotina 95,3%, ampicilina 38,3%, tetraciclina 8,8%, gentamicina 8,2%, ciprofloxacina 4,2%, cefoperazona 4% e sulfametoxazol 1,5% em todos os locais de amostragem. As taxas de resistência antimicrobiana e resistência a múltiplos medicamentos foram consistentemente elevadas durante os meses de verão e outono, com níveis mais baixos no inverno (Mukherjee, 2021).

Esta situação é preocupante, especialmente porque muitos desses antibióticos

ainda são usados como os principais procedimentos clínicos. É crucial que cientistas e autoridades monitorem a prevalência e distribuição da resistência antimicrobiana e resistência a múltiplos medicamentos no ambiente, a fim de preencher lacunas no entendimento e mitigar a disseminação e propagação dessas resistências, um problema de saúde global urgente (Mukherjee, 2021).

3.3.2 *Klebsiella pneumoniae*

Em um estudo ocorrido em um hospital público na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul, foram investigados isolados de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases em pacientes em uma UTI, usando sequenciamento do genoma completo. Todos os 31 isolados foram resistentes ao ertapenem e meropenem, e 71,4% foram resistentes ao imipenem. Todos os isolados sequenciados abrigavam a carbapenemase blaOXA-181 e co-carregavam outros genes de β-lactamase, como blaOXA-1, blaCTX-M-15, blaTEM-1B e blaSHV-1. Todos os isolados apresentaram o mesmo repertório de virulência, refletindo a relação epidemiológica entre os isolados. Estes achados sugerem que *K. pneumoniae*, produtor de blaOXA-181, é endêmico nesta UTI colonizando os pacientes. Todos os isolados foram resistentes a 6 classes de antibióticos, a saber, penicilinas (2º e de 3º geração), cefalosporinas (2º, 3º e de 4º geração), carbapenêmicos, fluoroquinolonas, nitrofuranos e sulfonamidas. No entanto, eles eram totalmente suscetíveis à tigeciclina e à amicacina. Doze isolados foram suscetíveis à gentamicina e quatro foram suscetíveis ao imipenem (MADNI *et al.*, 2021).

No Brasil, foi observado um aumento da resistência à polimixina em *K. pneumoniae* isolados com CIM >2 pelo Vitek 2 e foram confirmados pelo teste de microdiluição em caldo. Os isolados de 28 pacientes foram confirmados através do teste de microdiluição em caldo. A mortalidade hospitalar em 30 dias foi de 64% (18/28) e 53% (15/28), respectivamente. A infecção da corrente sanguínea associada ao cateter central, além de episódios de bactеремia por outras fontes, foi predominante, ocorrendo em 61% dos casos. Vinte pacientes (71%) receberam pelo menos um medicamento ativo, sendo que dez (35%) receberam dois: tigeciclina em 46% (13/28) dos casos, amicacina em 21% (6/28), e fosfomicina em 3% (1 caso). Vinte e seis dos 28 casos testados foram positivos para *K. pneumoniae*. Em conclusão, observamos resistência à polimixina em pacientes gravemente enfermos, principalmente de UTIs e/ou pacientes imunossuprimidos com altas taxas de mortalidade (BOSZCZOWSKI *et al.*, 2019).

3.3.3 *Pseudomonas aeruginosa*

No Japão foi adotado um plano de ação para resistência antimicrobiana nos casos de uso de carbapenem em *P. aeruginosa*. Avaliaram a proporção através do sistema de Vigilância de Infecções Nosocomiais do Japão. A prevalência média de *P. aeruginosa*

resistente ao imipenem e meropenem foi de 24,4% e 17,4%, respectivamente, por 100.000 indivíduos em 2015. Em 2016, 24,1% e 17,8%, respectivamente, por 100.000 indivíduos. A proporção média de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem e meropenem foi de 18,7% e 12,8% em 2015 e em 2016, 17,2% e 11,9%. O consumo médio de carbapenêmicos foi de 0,11% em 2015 e 2016 (NANAO *et al.*, 2023; e MASSARINE *et al.*, 2023).

4 | NOVAS ESPÉCIES COM PERFIL MULTIRRESISTENTES NO BRASIL

4.1 *Chryseobacterium indologenes*

A *C. indologenes* é um BGN não fermentador de glicose. Este patógeno nosocomial oportunista emergente e multirresistente pode causar infecções graves em neonatos e pacientes imunocomprometidos (DAMAS *et al.*, 2022).

No Brasil, um estudo realizado por DAMAS e colaboradores (2022) através de uma cepa de *C. indologenes* multirresistente isolada do líquido cefalorraquidiano de um bebê internado na UTI Neonatal do Hospital Terciário Brasileiro foi possível identificar excelente resistência a todas as classes de antibióticos testadas, incluindo β-lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, glicilciclínas, e polimixinas. O isolado foi definido como multirresistente (MDR). Contudo, os seguintes antibióticos não foram incluídos na classificação MDR: amicacina e gentamicina (aminoglicosídeos); ampicilina e ampicilina + sulbactam (aminopenicilinas); imipenem, meropenem e ertapenem (carbapenêmicos). Isto ocorreu porque *C. indologenes* é intrinsecamente resistente a estes antibióticos.

O *C. indologenes* revelou a presença de genes que correspondiam aos fenótipos de resistência, incluindo genes para β-lactamasas e genes que codificam bombas de efluxo que conferem resistência a aminoglicosídeos.

4.2 *Brevundimonas brasiliensis* sp.

Visando o cenário atual de casos de novas espécies resistentes, SOARES e colaboradores (2023) identificaram no Brasil um isolado bacteriano do gênero *Brevundimonas* sp., o qual foi observado acerca da suscetibilidade aos antibióticos e desta maneira foi possível o isolamento da espécie. Ademais, o microrganismo foi classificado como BMR (bactéria multirresistente), tendo em vista que demonstrou resistência a pelo menos três classes antimicrobianas diferentes, sendo estas betalactâmicos; aminoglicosídeos; polimixina; e quinolona. Além disso, *Brevundimonas brasiliensis* sp. demonstrou suscetibilidade apenas à tigeciclina, um antibiótico pertencente à classe das glicilciclínas.

5 | CONCLUSÃO

Durante a busca dos artigos, observou-se uma significativa variação no número de estudos disponíveis, onde a África do Sul contava com apenas um artigo relevante, os Estados Unidos possuíam dois artigos, enquanto o Japão foi possível obter seis, e do Brasil dezessete artigos. Deste modo, ressalta-se que a disparidade na quantidade de dados pode dificultar uma análise abrangente e comparativa entre as regiões.

Com isso, é possível dizer o quanto é desafiador conter a disseminação do VRE sem um rastreamento ativo devido à natureza assintomática dos pacientes colonizados. A descoberta de um portador inicial de VRE pode levar à identificação de vários pacientes assintomáticos nas proximidades, destacando a importância da vigilância contínua, como observado nos hospitais envolvidos nesta série (Saito, Y., et al. 2022).

A resistência antimicrobiana representa uma ameaça global que requer ações coordenadas e eficazes para conter sua disseminação e promover o uso responsável de antibióticos. Patógenos como *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* estão se tornando cada vez mais resistentes em diversas regiões, incluindo Brasil, Japão e Reino Unido. A gravidade desta problemática é destacada por aumentos alarmantes de resistência, como a propagação de Enterobactérias resistentes no Japão.

Políticas eficazes de gestão de antimicrobianos e investimentos contínuos em pesquisa são fundamentais para assegurar que os antibióticos permaneçam eficazes contra a ameaça de resistência. Em suma, a garantia de uma resposta eficaz à resistência aos antimicrobianos em UTIs requer ações que garantam a promoção da contenção, necessidade de estudos que melhorem a agilidade nos resultados e investimentos em políticas governamentais. Tais medidas são fundamentais para minimizar essa ameaça global garantindo a eficácia dos tratamentos no ambiente das UTIs em diferentes regiões do mundo.

REFERÊNCIAS

ABBAN, M. K. et al. **The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance.** Heliyon, v. 9, n. 10, 1 out. 2023.

Antimicrobial resistance. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

BOSZCZOWSKI, I. et al. **Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 61, n. 1, p. 1-9, 10 jan. 2019.

COSTA, J. E. S.; NOGUEIRA, K. DA S.; CUNHA, C. A. DA. **Carbapenem-resistant bacilli in a hospital in southern Brazil: prevalence and therapeutic implications.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 24, n. 5, p. 380-385, 1 set. 2020.

DAMAS, M. S. F. et al. Whole genome sequencing of the multidrug-resistant *Chryseobacterium indologenes* isolated from a patient in Brazil. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 931379, 28 jul. 2022.

UEDA, T. et al. Correlation between Antimicrobial Resistance and the Hospital-Wide Diverse Use of Broad-Spectrum Antibiotics by the Antimicrobial Stewardship Program in Japan. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 518, 3 fev. 2023.

FERREIRA, E. DA S. et al. Microbiological profile of bloodstream infections and antimicrobial resistance patterns at a tertiary referral hospital in Amazon, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 56, p. e0382, 22 set. 2023.

GAUBA, A.; RAHMAN, K. M. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, v. 12, n. 11, p. 1590, nov. 2023.

Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

HALAWA, E. M. et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 12 jan. 2024.

LUTGRING, J. D. et al. Comparison of carbapenem-susceptible and carbapenem-resistant Enterobacterales at nine sites in the USA, 2013–2016: a resource for antimicrobial resistance investigators. *Microbial Genomics*, v. 9, n. 11, p. 001119, 2023.

MADNI, O. et al. Genomic Investigation of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumonia* Colonization in an Intensive Care Unit in South Africa. *Genes*, v. 12, n. 7, p. 951, jul. 2021.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 8, 22 jan. 2018.

MASSARINE, N. C. M. et al. How Did COVID-19 Impact the Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Profiles in Brazil? *Antibiotics*, v. 12, n. 9, p. 1374, 28 ago. 2023.

MONTEIRO, J. et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 1, p. 333–334, jan. 2009.

MUKHERJEE, M. et al. Elevated Incidences of Antimicrobial Resistance and Multidrug Resistance in the Maumee River (Ohio, USA), a Major Tributary of Lake Erie. *Microorganisms*, v. 9, Ed. 5, p.2-13, 2 Abril. 2021.

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

NANAO, T. et al. Empiric antimicrobial therapy in the intensive care unit based on the risk of multidrug-resistant bacterial infection: a single-centre case-control study of blood culture results in Japan. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, v.12, p. 99, 12 Set 2023.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. ***Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense.** *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, v. 80, n. 3, p. 629–661, set. 2016.

PILLONETTO, M. et al. **The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil**. Frontiers in Public Health, v. 8, p. 575536, 14 jan. 2021.

POLLY, M. et al. **Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil**. American Journal of Infection Control, v. 50, n. 1, p. 32, jan. 2022.

SAITO, N., Kitazawa, J., Horiuchi, H. et al. **Interhospital transmission of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in Aomori, Japan**. Antimicrob Resist Infect Control 11, 99 (2022).

SCHÄFER, E. et al. **Molecular surveillance of carbapenemase-producing Pseudomonas aeruginosa at three medical centres in Cologne**, Germany. Antimicrobial Resistance & Infection Control, v. 8, n. 1, p. 208, 30 dez. 2019.

SHOJI, T. et al. **Cost and healthcare utilization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia estimated from linked antimicrobial resistance surveillance and hospital claims data in Japan**. Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology : ASHE, v. 2, n. 1, p. e147, 30 ago. 2022.

SOARES, G. et al. **Brevundimonas brasiliensis sp. nov.: a New Multidrug-Resistant Species Isolated from a Patient in Brazil**. Microbiology Spectrum, v. 11, Ed. 1, p. 1-21, 3 Nov. 2023.

SOUZA, E. S. et al. **Mortality and risks related to healthcare-associated infection**. Texto & Contexto Enfermagem, v. 24, n. 1, p. 220–228, mar. 2015.

WHO bacterial priority pathogens list, 2024: **Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/item/9789240093461>>. Acesso em: 17 jun. 2024.

CAPÍTULO 13

ESTUDO DA LITÍASE URINÁRIA ALUZ DA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de submissão: 09/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Felipe Moraes Alecrim

Docente da Faculdade Maurício de
Nassau- Garanhuns
Docente da Faculdade de Ciências
Médicas de Garanhuns- Afya
Docente da Universidade Aberta do Brasil
– UAB

Cleide dos Santos Batista

Docente da Faculdade de Ciências
Médicas de Garanhuns- Afya

Douglas Rodrigues da Silva

Discente da Faculdade Maurício de
Nassau- Garanhuns

Ranielly Menezes Delgado Santos

Estudante da Faculdade Maurício de
Nassau Garanhuns

Juliana Mendes Campos Siqueira

Farmacêutica - especialista em Oncologia
e farmácia hospitalar - Pós graduanda
em Interpretação de exames laboratoriais
para profissionais da saúde

Jamilly Carlos Oliveira

Discente da Faculdade Maurício de
Nassau- Garanhuns

George da Silva Ferreira

Discentes da Faculdade Maurício de
Nassau- Garanhuns

Beatriz Emanoela Das Neves Silva

Faculdade Maurício de Nassau
(Garanhuns)

Jefferson Nunes dos Santos

Residente pela Escola de Saúde Pública
de Pernambuco (ESPPE)

Janaína Mendes Lopes

Nutricionista - Residente pela Escola de
Saúde Pública de Pernambuco (ESPPE)

Michelle da Luz Paschoal

Sanitarista. Docente UNINASSAU

Evelliny da Silva Metódio

Enfermeira Sanitarista (Docente e
Preceptora Escola de Saúde Pública de
Pernambuco (ESPPE))

Luciane Patriciana da Silva dos Santos

Assistente Social - Residente em Gestão
do Cuidado pela Escola de Saúde Pública
de Pernambuco (ESPPE)

RESUMO: A litíase no trato urinário corresponde a uma formação sólida constituída por alguns componentes, que pode resultar em um quadro clínico-patológico. As principais composições dos cálculos são o oxalato de cálcio, cálcio e

magnésio que promovem a cristalização urinária e formação de agregados no urotélio. O desenvolvimento da litíase consiste em um processo multifatorial que pode estar associado a fatores ambientais, profissão, idade, sexo e nutrição. Vários fatores estão relacionados com o desenvolvimento dessa patologia, tornando importante investigação epidemiológica e identificação dos principais fatores envolvidos. O presente estudo foi desenvolvido através da base de dados da Scielo, PubMed dentre outros, onde foram pesquisados artigos sobre a freqüência de litíase urinária na população. Estudos demonstraram que a incidência dos cálculos é freqüente, atingindo 5 a 15% da população geral, sendo a terceira causa de doença no trato geniturinário. E no Brasil os episódios de litíase vêm aumentando de forma significativa, estima-se que 5% da população seja portadora, representando 7 milhões de casos. Foi visto que as mulheres têm menos risco de desenvolver cálculos renais do que os homens. Observou-se também que em ordem de maior prevalência a litíase acomete adultos, idosos e com menos frequência, crianças. Algumas doenças sistêmicas estão relacionadas com o desenvolvimento de cálculos, como por exemplo, Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e síndrome metabólica. Além desses fatores a baixa ingestão de água pode estar relacionada com a elevada prevalência de calculogênese. Os resultados desses estudos demonstram a necessidade de se adotar medidas de caráter preventivo e educativo, para que ocorra uma redução nos novos casos e recidivas de litíase urinária na população geral. Algumas medidas propostas são aumento da ingestão de águas, dieta com menor valor energético e exercício físico.

PALAVRAS-CHAVE: Formação multifatorial, incidência, investigação.

ABSTRACT: The stones in the urinary tract corresponds to a solid composed of some components, which can result in a clinical-pathological. The main compositions of the calculations are calcium oxalate, calcium and magnesium which promote urinary crystallization and formation of aggregates in the urothelium. The development of gallstones is a multifactorial process that can be associated with environmental factors, occupation, age, sex and nutrition. Several factors are related to the development of this disease, making it important epidemiological investigation and identification of the main factors involved. The present study was developed by the SciELO database, PubMed and others, which were researched articles on the frequency of urolithiasis in population. Studies have shown that the incidence of calculations is common, affecting 5 to 15% of the general population, being the third cause of disease in the genitourinary tract. And in Brazil episodes of lithiasis have increased significantly, it is estimated that 5% of the population is a carrier, representing 7 million cases. It has been seen that women have less risk of developing kidney stones than men. It was also observed that in order for the higher prevalence lithiasis affects adults, elderly and less often, children. Some systemic diseases are associated with the development of stones, such as type 2 diabetes mellitus, obesity and metabolic syndrome. Besides these factors the low water intake may be related to the high prevalence of calculogênese. The results of these studies demonstrate the need to adopt preventive measures and education, to occur a reduction in relapses and new cases of urolithiasis in the general population. Some measures are proposed increase in water intake, diet with lower energy value and exercise.

KEYWORDS: Training multifatorial, incidence, investigation.

1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A litíase no trato urinário é uma das doenças mais antigas na humanidade e corresponde a uma formação sólida constituída por alguns componentes, que pode resultar em um quadro clínico-patológico (COSTANZO *et al.*, 2023).

As composições mais frequentemente encontradas na formação dos cálculos são o oxalato de cálcio, cálcio e magnésio que promovem a cristalização urinária e formação de agregados no epitélio urinário (GUSSON *et al.*, 2009).

A incidência da presença de cálculos no trato urinário é frequente, atingindo 5 a 15% da população geral, sendo a terceira causa de doença no trato genitourinário (BERMUDEZ *et al.*, 2019). No Brasil os episódios de litíase vêm aumentando de forma significativa, estimase que 5% da população seja portadora, representando 7 milhões de casos (TORRES *et al.*, 2021).

Essas elevadas prevalências geram um grande impacto econômico na saúde pública, devido aos custos com hospitalização, complicações e intervenção cirúrgicas associadas a esta doença (MEDINA-ESCOBEDO *et al.*, 2022).

O risco do desenvolvimento dessa patologia na infância é baixo, cerca de 3%, porém a prevalência aumenta de acordo com a idade, atingindo principalmente adultos com idade entre 30 e 50 anos (TRAN *et al.*, 2023). As mulheres têm menos risco de desenvolver cálculos renais do que os homens (MORALES-MARTÍNEZ; MELGAREJO-SEGURA; ARRABAL-POLO, 2021).

A formação de cálculos urinários consiste em um processo multifatorial que pode estar associado a fatores ambientais, profissão, idade, sexo e nutrição (D'AMBROSIO *et al.*, 2022). Outras alterações no trato urinário como malformações, infecção urinária, distúrbios metabólicos e fatores genéticos podem estar envolvidas (HOPPE; MARTIN-HIGUERAS, 2020).

Um fator que se destaca na etiopatogenia dessa patologia é a baixa ingestão de água que resulta na saturação urinária com consequente acúmulo de sais no trato urinário, porém a ingestão em grande quantidade também pode ser prejudicial por causa do risco de haver a diluição de componentes inibidores do processo de cristalização (SOUZA *et al.*, 2009).

O mecanismo envolvido na formação do cálculo urinário ocorre através do aumento de substâncias promotoras da cristalização ou redução de substâncias responsáveis pela inibição da cristalização, que geram a saturação urinária. Esse processo leva a formação de cristais que podem formar agregados para aderir ao urotélio (SHLYANNIKOV, 2016).

O diagnóstico dessa patologia pode ser feito através de exames de imagem que é solicitado quando o paciente apresenta cólica renal aguda (STEWART, 2023). A investigação metabólica que é realizada a partir da pesquisa de alguns componentes na urina do paciente, tais como oxalato, cálcio, magnésio, citrato e ácido úrico, constitui um

auxílio no diagnóstico (MAYANS, 2019).

O tratamento clínico para essa patologia é bastante relevante na diminuição das recidivas, observadas em 50% dos pacientes não tratados (GUSSON *et al.*, 2009; MAZZUCCHI; SROUGI, 2009). Várias medidas estão relacionadas à terapêutica, inicialmente é realizada a resolução do quadro doloroso causado pelos episódios de litíase e ainda algumas situações em que é recomendada a cirurgia nos pacientes, tais como cálculos com grande volume, casos em que o paciente possui apenas um rim e anormalidades anatômicas (LI, X. *et al.*, 2020).

Sendo o farmacêutico fundamental para fornecer informações precisas, seguras e atualizadas relacionadas ao tratamento farmacológico, prevenção e gestão dessa condição médica que beneficia tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes, este trabalho, busca através de uma revisão sistemática da literatura revisar e sintetizar os principais fatores envolvidos no surgimento de litíase urinária e fornecer informações úteis para população, profissionais de saúde e pesquisadores na área investigando, analisando abordagens atuais de diagnóstico, tratamento e prevenção da litíase urinária, identificando novos “*insights*” existentes e destacando os desafios clínicos e científicos atuais que persistem nessa área.

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivos geral

Revisar informações sobre litíase urinária fornecendo informações úteis para população, profissionais de saúde e pesquisadores na área.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar e analisar as principais causas da litíase urinária;
- Avaliar os sintomas e as manifestações clínicas associadas à litíase urinária;
- Explorar a eficácia das intervenções terapêuticas e medidas preventivas com base na literatura científica existente;
- Identificar lacunas no conhecimento atual e sugerir áreas para futuras pesquisas sobre litíase urinária;
- Analisar as medidas preventivas e estratégias de estilo de vida que podem ajudar a evitar a formação de cálculos renais;
- Examinar as opções de tratamento disponíveis, incluindo terapias medicamentosas e procedimentos cirúrgicos;
- Investigar as diferentes técnicas e métodos de diagnóstico utilizados na detec-

ção da litíase urinária.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Sistema urinário

O aparelho urinário é composto pelos rins, ureteres, bexiga e uretra (Figura 1). O rim é constituído por cerca de 1 a 1,5 milhão de néfrons, que possuem a função de formar a urina (STRASINGER, 2000).

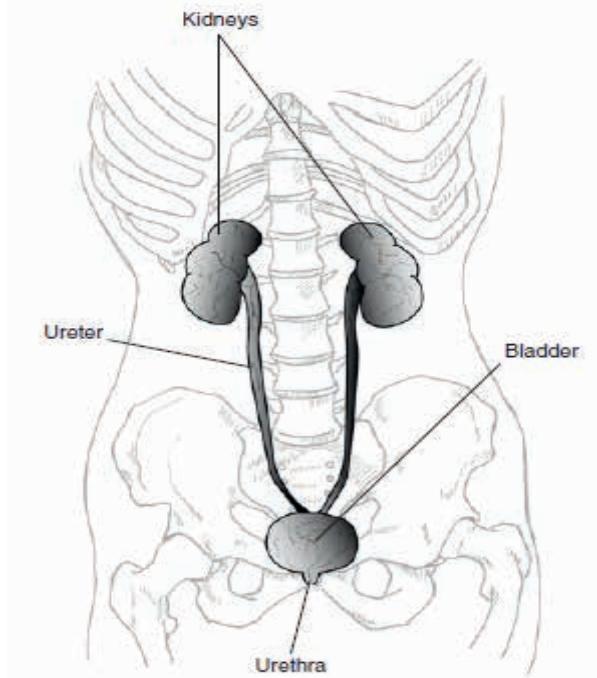


Figura 1- Aparelho urinário.

Fonte: www.medicinenet.com

Os rins não produzem novos néfrons, dessa forma em casos de doenças renais, lesões ou envelhecimento normal, observa-se uma diminuição da quantidade de néfrons em funcionamento (GUYTON, 2002).

A partir dos 40 anos de idade o número de néfrons com sua função normal diminui, esse processo é normal nos indivíduos e a cada 10 anos após, ocorre uma redução de 10% da capacidade dos néfrons. Esse evento, quando se desenvolve de forma fisiológica, não ocasiona risco para a vida das pessoas devido à presença de mudanças adaptativas que ocorrem para suprir essa situação, levando a excreção das quantidades de água apropriadas, eleutrólitos e produtos da degradação (GUYTON, 2002).

O néfron é composto pelo glomérulo e túbulo. O glomérulo corresponde a uma ultrafiltro corpuscular situado na Cápsula de Bowman, local onde o sangue é filtrado. O túbulo longo consiste na região por onde o filtrado é convertido, em urina (CUNHA, 2006).

O ureter desempenha a função de levar a urina até a bexiga onde é realizado o armazenamento até que ocorra a micção, mecanismo de esvaziamento. A bexiga possui uma estrutura formada por músculo liso permitindo que esta se estenda de acordo com o volume urinário. A uretra é responsável por levar a urina até o meio exterior, seu tamanho varia de acordo com o sexo, apresentando um comprimento maior nos homens do que nas mulheres (CUNHA, 2006).

3.2 Formação e tipos de cálculos renais

Os cálculos podem ser produzidos ou acumular-se em qualquer parte do trato urinário, sendo mais frequentemente encontrados na pelve ou cálices renais, além disso, seu tamanho pode variar tornando-se grandes e ocasionando a dilatação da pelve renal, alterações na quantidade também são observadas (Figura 2), (MERKLE, 2007).

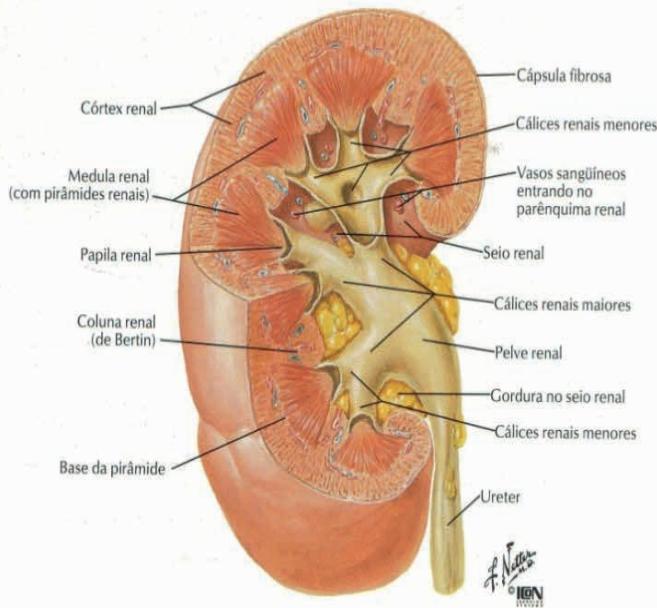


Figura 2- Anatomia do rim direito seccionado em vários planos, expondo a região da pelve renal e cálices.

Fonte: (FRANK e NETTER, (2003).

O cálculo urinário está relacionado com o aumento no sangue e na urina de seus principais componentes (RUBIN *et al.*, 2006). O processo de formação de cálculo no trato

urinário ocorre através de várias etapas: supersaturação urinária, cristalização, agregação dos cristais e adesão destes ao endotélio. Essas etapas podem ocorrer simultaneamente (GLASHAN; SCHOR, 1992; SOUZA *et al.*, 2009).

A urina é composta de elementos que podem levar a formação de cristais e a supersaturação urinária compreende o evento inicial da calcilogênese (GLASHAN; SCHOR, 1992; SOUZA *et al.*, 2009). Os cristais evoluem quando em contato com substâncias que promovem a formação dos cálculos, tais como oxalato de cálcio, carbonato de cálcio, magnésio, amônia, fosfato ou ácido úrico (MERKLE, 2007). Esses cristais quando sofrem alterações em sua estrutura podem agrregar-se ao endotélio ou dissolver-se na urina (GLASHAN; SCHOR, 1992). Porém em situações que ocorre a agregação, estes começam a acumular-se ocasionando o crescimento dos cálculos (SOUZA *et al.*, 2009).

Como mecanismo de defesa o organismo possui algumas substâncias inibidoras desse processo de crescimento de cristais urinários, as quais se dividem em dois grupos: inibidores de baixo peso molecular e inibidores de alto peso molecular (GLASHAN; SCHOR, 1992; SOUZA *et al.*, 2009). Em situações de formação de cálculo urinário observa-se uma diminuição na excreção dos elementos inibidores da cristalização, contribuindo para uma cristalúria anormal (GOMES *et al.*, 2005).

Então a formação de cálculos no trato urinário é um processo multifatorial que vai ocorrer por meio de um balanço entre os fatores promotores da formação de cálculos e os inibidores da cristalização (ALVES *et al.*, 2000; VIANA *et al.*, 2007).

A litíase urinária pode ser classificada em litíase cálcica e litíase não cálcica. A cálcica corresponde a 85% do total de casos (GOMES *et al.*, 2005; PEREIRA, 2005). As alterações encontradas nesse tipo de litíase são a hipercalciúria, hiperuricosúria, hipertoaxalúria e baixo nível de citrato (PEREIRA, 2005). Essas alterações podem ser identificadas em estudos metabólicos, aonde vão se apresentar de forma combinada ou com uma menor freqüência de forma isolada (GOMES *et al.*, 2005).

Litíase não cálcica é formada principalmente por cálculos de ácido úrico, estrutiva e cistina (LEMOS; SCHOR, 2006). Os cálculos de ácido úrico representam 5-10% da prevalência ocorrendo predominantemente em homens (Figura 3). Estas alterações também estão relacionadas com urina ácida e possuem como causa a desidratação, excesso de ingestão de carne, perdas bruscas de peso, doença mieloproliferativas e tratamentos oncológicos (PEREIRA, 2005).

Estrutiva corresponde aos cálculos formados por fosfato, amônio e magnésio, possuem uma freqüência de 10-20% dos casos ocorrendo mais no sexo feminino (Figura 4). A precipitação de seus cristais é influenciada em urina alcalina e se desenvolvem em decorrência da presença de bactérias produtoras de uréase (SEBBEN, BRUM, 2007; CARDOSO, 2001; PEREIRA, 2005;).

A cistina vai ter uma ocorrência em menor quantidade representada por 1-2% da litíase urinária, cujo desenvolvimento está relacionado com um defeito hereditário no

metabolismo, resultando em uma absorção intestinal e renal anômala de aminoácidos dibásicos (Figura 3), (PEREIRA, 2005; TOSTES, CARDOSO, 2001).



Figura 3– Cálculo de ácido úrico e cistina, respectivamente.

Fonte: invasaopatologica2009.blogspot.com



Figura 4- Cálculo de estrutiva.

Fonte: www.uib.es

Além desses já mencionados existem outros tipos de cálculos que se apresentam de forma mais rara, como por exemplo: xantina, indinavir e sílica (PEREIRA, 2005).

3.3 Diagnóstico da litíase urinária

O diagnóstico de litíase é realizado por meio de uma anamnese minuciosa que auxilia na descoberta dos fatores envolvidos no desenvolvimento dessa patologia. Dessa forma, informações sobre o paciente são importantes para se identificar a litíase e a causa. Os fatores envolvidos são: hereditariedade, sobrepeso, fatores climáticos, sedentarismo,

ingestão de líquidos, idade e dieta. O paciente também deve ser submetido a uma avaliação laboratorial, por meio de exames de sangue, urina e radiológico, permitindo a identificação de alterações metabólicas e do próprio cálculo urinário (SEBBEN; BRUM, 2007; TOSTES, CARDOSO, 2001).

A avaliação metabólica dos pacientes com essa doença é de grande importância para identificar e corrigir o desequilíbrio entre a supersaturação e a ausência dos inibidores da cristalização. Para realização desse processo de análise metabólica primeiramente é necessária uma investigação na história clínica do paciente para se obter informações sobre hábitos alimentares, uso de medicamentos, consumo de líquidos (GOMES *et al.*, 2005).

Depois seguem os exames laboratoriais, incluindo dosagem de uréia, creatinina, potássio, cloro, sódio, fósforo, cálcio e ácido úrico. Essa análise permite identificar de forma específica o tipo de litíase que está acometendo o paciente, tornando possível a correção dos fatores de risco (GOMES *et al.*, 2005).

Peres, em 2005, realizou um estudo com 578 pacientes para analisar a presença de distúrbio metabólico nesses pacientes litíicos, dos quais 561 apresentavam pelo menos uma alteração metabólica, onde foi observado que os distúrbios mais comumente encontrados foram a hipercaliúria em 36,3%, hipocitratúria em 30,3% e hiperuricosúria em 20,8%, confirmando os dados da literatura. A diminuição do volume urinário foi observada em 16,1% esse fator é considerado como uma causa de litíase, principalmente em países de clima quente onde pode haver desidratação, contribuindo ainda mais para a formação de cálculos.

A inadequada ingestão de água está relacionada com redução do volume urinário, consequentemente o risco de desenvolvimento de litíase urinária torna-se maior (AYUSSO; SCHOR, 2001).

No que diz respeito aos exames de imagens os mais utilizados são: raios-X simples do abdômen, ultra-sonografia e urografia excretora. A ultra-sonografia apresenta algumas limitações em pacientes obesos e em cálculos do terço médio do ureter, porém tem como vantagem de constituir um método não invasivo e ser disponível na maioria dos serviços de emergência. Esse método de exame por imagem apresenta uma sensibilidade de 96% e pode melhorar quando associado ao raio-X simples do abdômen. A utilização de contraste iodado na urografia excretora produz reação alérgica em cerca de 10% dos pacientes.

Como alternativa a urografia excretora a tomografia computadorizada helicoidal tem sido utilizada como alternativa no diagnóstico da litíase, constituindo um padrão ouro (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009). A tomografia computadorizada helicoidal permite suprir muitos dos déficits presentes em outros métodos de imagem. As vantagens no estudo da litíase são a rápida realização e alta sensibilidade no diagnóstico, além de possibilitar o diagnóstico de outras doenças de significado clínico em pacientes com o diagnóstico inicial de litíase em cerca de 13% dos casos. A única exceção conhecida ocorre em cálculos

formados apenas por inibidores de protease, como por exemplo, o Indinavir (SOUZA *et al.*, 2004).

3.4 Tratamento

O tratamento é efetuado através medicamentos, que permitem a alívio da dor, inicialmente são administrados AINES e quando ocorre persistência do sintoma clínico esse medicamento pode ser mudado para uma droga alternativa. É importante se evitar a hiper-hidratação para que não ocorra o agravamento da dor (PEREIRA, 2005).

Existem drogas que fazem parte de uma nova abordagem terapêutica, chamada terapia expulsiva, essas drogas fazem com que ocorra um relaxamento na musculatura uretral que consequentemente gera uma redução do peristaltismo e aumentando o calibre funcional do ureter, esses processos facilitam a eliminação dos cálculos. O emprego desse método de tratamento requer que o paciente seja monitorado através de avaliações clínicas e exames de imagens semanais ou quinzenais (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009).

Caso não haja resposta nesse tipo de tratamento torna-se necessário a utilização de tratamento intervencionista, as principais indicações para esse tipo de tratamento são dor intratável, infecção e dilatação da via excretora. A escolha do método cirúrgico depende do tamanho do cálculo, localização no trato urinário, idade do paciente e presença de doenças associadas como, por exemplo, obesidade, Diabetes mellitus e cardiopatias (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009).

Dentre os principais métodos de tratamento intervencionista de cálculos renais, os mais utilizados atualmente são: a litotripsia extracorpórea (LEOC), a nefrolitotripsia percutânea e ureterolitotripsia endoscópica. A cirurgia corresponde a um procedimento de exceção, porém não abandonado (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009).

A litotripsia extracorpórea consiste em um método não invasivo com baixo índice de complicações que permite a fragmentação do cálculo através de ondas de choque aplicadas externamente ao paciente (Figura 5). Esse procedimento reduziu a utilização de cirurgia aberta, porém a tamanho, composição e localização do cálculo trazem limitações ao sucesso desse método (LA ROCA *et al.*, 2006).

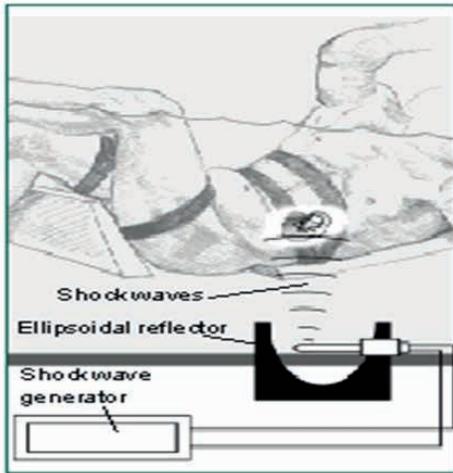


Figura 5- Imagem do método de Litotripsia extracorpórea (LEOC).

Fonte: www.medicinenet.com

A nefrolitotripsia percutânea (NLPC) consiste em um método que permite a remoção do cálculo inteiro ou fragmentado, o procedimento envolve a utilização de um nefroscópico que é introduzido na via excretora através de um orifício na pele de aproximadamente 2,5 cm (Figura 6), (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009). De modo geral, ocorre indicação para esse procedimento em cálculos de cistina, que devido a sua composição tornam-se resistentes à fragmentação por LEOC e cálculos grandes. O sucesso desse tratamento depende de vários fatores: técnica cirúrgica correta, material adequado, tamanho, composição, localização e características da anatomia renal (LOPES NETO *et al.*, 2007).

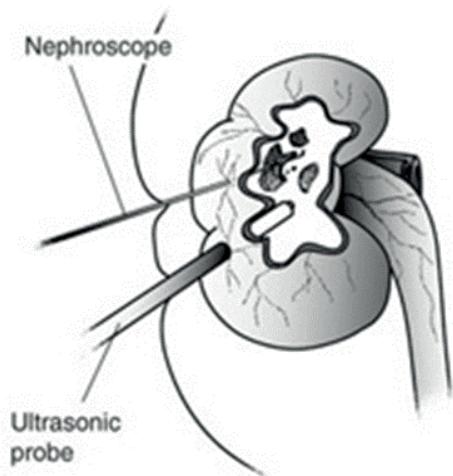


Figura 6- Método de nefrolitotripsia percutânea.

Fonte: www.medicinenet.com

O tratamento intervencionista também passou por modificações na remoção de cálculos uretrais, é realizada a remoção cálculos uretrais por meio de um ureteroscópio introduzido pela uretra (Figura 7). Essa intervenção é recomendada quando os cálculos são maiores de 5 mm, pois cálculos menores ou iguais a 5 mm ocorre eliminação espontânea em 68% dos casos (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009).

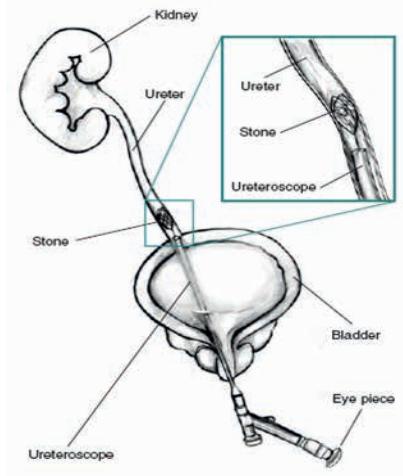


Figura 7- Método de ureterolitotripsia endoscópica.

Fonte: www.medicinenet.com

Os avanços nessas técnicas tornaram a cirurgia aberta pouco frequente para o tratamento dos cálculos urinários. No entanto existem ocasiões em que há necessidade da realização de uma remoção cirúrgica, especialmente nos casos em que o cálculo está localizado no ureter superior ou paciente com cálculos grandes impactados (Figura 8), (BRANCO *et al.*, 2005).



Figura 8- Cálculo impactado na pelve renal.

Fonte: (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

3.5 Litíase urinária em crianças e adolescentes

A incidência de litíase na infância é baixa, incluindo apenas 2% a 3% dos casos gerais, afetando 1 entre 1000 a 7000 hospitalizações. Observam-se casos em todas as faixas etárias, neonato, lactente, infância e adolescência, porém a prevalência é maior nessas duas últimas fases. Além disso, os meninos são mais acometidos do que as meninas e a raça branca também apresenta maior ocorrência em relação à raça negra (GARRONE; ORTIZ; AMBROGINI, 2006).

A idade média de aparecimento de litíase em crianças é de 8 a 10 anos e geralmente estes apresentam casos na família. Os fatores associados a essa patologia são metabólicos e anormalidades estruturais do trato urinário, representando cerca de 10% a 43,5% dos casos. Como consequência da elevada incidência de causas metabólicas o risco de recorrência aumenta. Crianças com idade abaixo de 4 anos desenvolvem litíase devido a presença de infecção isolada (DENES *et al.*, 2006).

As composições dos cálculos na infância mais comumente encontradas são oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, que corresponde aos mais numerosos, outras composições também encontradas são: fosfato amônio magnesiano hexa-hidratado, ácido úrico e cistina (GARRONE; ORTIZ; AMBROGINI, 2006).

O padrão-ouro para o diagnóstico e avaliação anatômica na infância é a urografia excretora (GARRONE; ORTIZ; AMBROGINI, 2006). A forma de tratamento baseia-se em medidas dietéticas, com o aumento da ingestão de fluidos e uma dieta balanceada de forma que não ocorra a ingestão elevada de proteína por que estas contribuem para o aumento de cálcio, oxalato e ácido úrico (DENES *et al.*, 2006; GARRONE; ORTIZ; AMBROGINI, 2006).

Em cerca de 50% desses casos de litíase em crianças ocorre eliminação espontânea, no entanto quando isso não ocorre podem ser necessário cirurgia ou litotripsia extracorporéa (CHEIDDE; SCHOR; PERRONE, 2001; DENES *et al.*, 2006; GROSSMAN; FARACO; BREGMAN, 2006).

Com relação aos procedimentos invasivos, nesses casos tentam-se evitar utilizando-se outros métodos, como litotripsia extracorpórea ou ureteroscopia, que minimamente invasivo (DENES *et al.*, 2006).

A litíase em adolescentes pode se apresentar clinicamente de diversas formas, como cólica renal aguda, infecção urinária, hematúria macroscópica ou assintomática, ou ainda ser achado de forma incidental através de exame de imagem (GROSSMAN; FARACO; BREGMAN, 2006).

As principais causas são: infecção, alterações anatômicas e metabólicas. A forma de tratamento consiste em medidas sintomáticas para o controle da dor e hidratação. Quando os cálculos não são eliminados espontaneamente, também se faz necessário a cirurgia ou litotripsia extracorpórea (GROSSMAN; FARACO; BREGMAN, 2006).

3.6 Litíase urinária em adultos

A litíase urinária acomete principalmente indivíduos na fase produtiva contribuindo juntos com outros fatores para que ocorra um elevado custo socioeconômicos. Em ordem de maior prevalência a litíase acomete adultos, idosos e com menos frequência, crianças (SEBBEN; BRUM, 2007). Doenças sistêmicas estão relacionadas com o desenvolvimento de cálculos, como por exemplo, Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e síndrome metabólica (MAZZUCCHI; SROUGI, 2009). O pico para o desenvolvimento de litíase varia entre os sexos: nos homens a maior prevalência ocorre aos 30 anos e nas mulheres são observadas 2 fases de maior incidência, onde a primeira é aos 35 anos e a segunda aos 55 anos de idade (SEBBEN; BRUM, 2007).

3.7 Profilaxia

Inúmeras medidas são recomendadas para pacientes com litíase independente dos fatores que levaram ao desenvolvimento. Essas medidas possuem um caráter preventivo educativo, sendo necessário um empenho diário por parte do paciente, fato que nem sempre é fácil (GOMES *et al.*, 2005).

A ingestão de líquidos constitui uma maneira importante de se evitar a formação de cálculos renais, devido sua capacidade de efeito dilucional e redução na razão de supersaturação da urina, dessa forma também previnem a recorrência da litíase urinária (SEBBEN; BRUM, 2007). Foi demonstrado que a hidratação adequada, sem qualquer outro tipo de tratamento, pode reduzir em 60% a formação de cálculos (GOMES *et al.*, 2005).

A dieta representa um dos fatores mais importantes na formação da litíase, por isso uma orientação dietética constitui uma importante estratégia (GOMES *et al.*, 2005; SEBBEN; BRUM, 2007).

Os cálculos de cálcio são os mais frequentes e por esse motivo faz-se necessário a redução na ingestão de cálcio (GOMES *et al.*, 2005). No entanto o excesso e a restrição de cálcio podem trazer consequências para o paciente. O cálcio, em nível intestinal forma um complexo com o oxalato e uma redução na ingestão do cálcio leva a um aumento na absorção do oxalato e consequentemente um comprometimento na densidade óssea. Entretanto estudos mostram que uma redução no consumo de cálcio diminui a formação de cálculos. Então se recomenda a ingestão de 800 a 1200 mg de cálcio por dia, em forma de alimentos. (LEMOS; SCHOR, 2006)

A proteína animal tem efeito universal na maioria dos parâmetros urinários que estão envolvidos na formação de cálculos (SEBBEN; BRUM, 2007). As proteínas provocam uma sobrecarga ácida que leva a uma alteração na composição da urina devido ao aumento na excreção de cálcio e oxalato e diminuição da excreção de citrato e do pH urinário. Por isso é necessária uma limitação na ingestão de proteína (GOMES *et al.*, 2005).

Deve-se fazer uma restrição ao sódio, pois este pode provocar hipercalciúria por intercâmbio tubular renal com o cálcio (GOMES *et al.*, 2005).

De maneira geral uma dieta com menor valor energético contribui para uma diminuição na formação de cálculos. Uma forte relação é observada entre a prevalência da litíase e o aumento de despesas com alimentação (SEBBEN; BRUM, 2007).

3.8 Assistência farmacêutica

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos (PNM), instituída pela Portaria do Ministério da Saúde nº 3.196/1998, a Assistência Farmacêutica é parte integrante e indispensável para a efetividade do Sistema Único de Saúde (SUS) ligada à execução das ações da assistência à saúde da população. A concepção mais elaborada da Assistência Farmacêutica deve-se ao Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS nº 338/2004), o qual define que a assistência farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional (ANGONI; SEVALHO, 2010). Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia de qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (HANSO, 2016).

No ciclo da Assistência Farmacêutica, o resultado de uma atividade é o ponto de partida para outra e a ausência ou a execução de forma inadequada de uma delas, acaba impedindo o correto funcionamento de todo o ciclo, que segue através da seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e dispensação do medicamento (CORADI, 2012).

O ciclo da assistência farmacêutica começa com a seleção que é um processo de escolha de medicamentos, baseado em critérios epidemiológicos, técnicos e econômicos, estabelecidos por uma Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), visando assegurar medicamentos seguros, eficazes e custo-efetivos com a finalidade de racionalizar seu uso, harmonizar condutas terapêuticas, direcionar o processo de aquisição, produção e políticas farmacêuticas ((BRASIL), 2015). Na programação a estimativa de quantidades a serem adquiridas para atendimento a determinada demanda dos serviços pelo farmacêutico, é determinada por um período e deve ser feita com base em uma Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), estabelecida e consensuada na etapa de seleção (ANGONI; SEVALHO, 2010). Nessa lista, os medicamentos devem encontrar-se listados por nome genérico, forma farmacêutica e apresentação, e elencados, preferencialmente, pelo nível de complexidade no qual serão utilizados, uma programação inadequada reflete diretamente

sobre o abastecimento e o acesso ao medicamento (MULATTI *et al.*, 2019).

Na aquisição os procedimentos pelos quais se efetiva o processo de compra dos medicamentos, está de acordo com uma programação estabelecida pelo farmacêutico, com o objetivo de suprir necessidades de medicamentos em quantidade, qualidade e menor custo-efetividade e manter a regularidade do sistema de abastecimento (HANSO, 2016). Desde a programação até a aquisição o farmacêutico deve responder a algumas perguntas como: O que comprar? Para quem? Modo de comprar? Quanto? Quando? Como comprar?, e é no armazenamento que consiste em um conjunto de procedimentos técnicos e administrativos que tem por finalidade assegurar as condições adequadas de recepção, armazenamento, conservação e de um controle de estoque eficaz, bem como garantir a disponibilidade dos medicamentos em todos os locais de atendimento ao usuário e a distribuição que se dá através do suprimento de medicamentos às unidades de saúde, em quantidade, qualidade e tempo oportuno, onde deve garantir rapidez e segurança na entrega, eficiência no controle e informação (MONTEIRO *et al.*, 2020)(CASTRO; ANDRADE, L. G. De, 2021).

Conforme a PNM, a “prescrição de medicamentos” é o “ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento, em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica”. A “receita” é, portanto, o documento formal e escrito que estabelece o que deve ser dispensado ao paciente e como o paciente deve usá-lo, na dispensação que é o ato profissional farmacêutico, que consiste em proporcionar um ou mais medicamentos, em resposta à apresentação de uma receita elaborada por um profissional autorizado, neste ato o farmacêutico exerce a Atenção Farmacêutica (MARQUES *et al.*, 2019).

Atenção Farmacêutica é a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida (ANGONÉSI; SEVALHO, 2010). O farmacêutico ocupa papel-chave na Assistência Farmacêutica, na medida em que é o único profissional da equipe de saúde que tem sua formação técnico-científica fundamentada na articulação de conhecimentos das áreas biológicas e exatas, porém sua inserção ocorre de forma gradativa e heterogênea, encontrando-se, hoje, muito aquém das necessidades, tanto do ponto de vista quantitativo, quanto qualitativo (PINTO, 2016).

Mundialmente, evidencia-se o papel do farmacêutico como profissional da área da saúde, cujas funções devem ser voltadas para o uso racional de medicamentos, visando o bem-estar da população e a redução dos gastos desnecessários (CORADI, 2012).

Desde a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), o Brasil vem experimentando mudanças importantes no seu sistema público, como reformas nos setores de saúde, apresentando metas de redução de gastos para atender ao objetivo de garantir o acesso universal, enfrentando todas as dificuldades, entre elas, a transição demográfica e epidemiológica, de acordo com essa temática, surgiu à necessidade da criação de uma

política de saúde, que compreenda todas essas dificuldades ((BRASIL), 2015).

No que se refere à Assistência farmacêutica, ela funciona como um incorporado de regulamentações dividida em Política Nacional de Medicamentos, Política Nacional de Assistência Farmacêutica, Política de Financiamento da Assistência Farmacêutica, entre outros. A Assistência Farmacêutica não está restrita apenas à produção e distribuição de medicamentos, mas compreende um conjunto de procedimentos necessários à promoção, prevenção e recuperação da saúde, individual e coletiva, centrado no medicamento. Na prática, essa assistência é compreendida como uma diversidade de interpretações por parte dos gestores do sistema de saúde, muitas vezes restringindo-a às atividades de aquisição e distribuição, ou seja, a política de garantia de acesso ao medicamento (CORADI, 2012).

Atualmente, a demanda de usuários a procura de assistência farmacêutica é constante e crescente, fazendo-se necessário que o profissional e a rede de distribuição responsável pelos medicamentos dentro do estabelecimento de saúde motivem-se pelo grande desafio de atuar com qualidade e eficácia no seu dia a dia (ANGONESI; SEVALHO, 2010). Essas reflexões resgatam o histórico, funcionamento e pontos importantes a serem discutidos sobre a atenção farmacêutica e seus procedentes: o medicamento, a farmácia, o farmacêutico e o usuário onde a atividade contextualizada resgata ainda, a farmácia como estabelecimento de saúde com enfoque na atenção básica, e do medicamento como insumo crítico, mas útil para promoção e recuperação da saúde (SILVA, W. B. Da, 2010). Destaca a atenção farmacêutica como possível tendência para uma maior aproximação com o usuário, com vistas à adesão ao tratamento farmacológico e alcance de resultados concretos de melhoria da qualidade de vida (SILVA, W. B. Da, 2010) .

A atenção farmacêutica no SUS vêm tendo uma melhoria da qualidade dessa atenção na maior eficiência das medicações disponíveis na rede pública e na educação permanente da deficiência dos profissionais farmacêuticos e prescritores das medicações com relação à falta de informação para com o usuário, com isso, se percebe que qualquer mudança advinda da atuação farmacêutica deva partir de uma reflexão de cada profissional a partir de sua realidade prática. É a partir desta conscientização que eles adquirem uma nova visão assistencial dotada de compromisso e qualidade, informatizando melhor os usuários sobre as medicações. Nesta circunstância, é imprescindível orientar o paciente sobre o uso correto do medicamento e supostamente adesão e uso racional do mesmo ((BRASIL), 2015).

A Assistência Farmacêutica no serviço público tem ainda um grande caminho a percorrer, a necessidade de tratar esse tema com a devida responsabilidade pelos gestores de saúde é imprescindível, para isso, a qualificação do profissional farmacêutico, assumindo suas funções de gestor do ciclo da Assistência Farmacêutica, assim como seu papel na atenção farmacêutica, é determinante, diante da importância da Assistência farmacêutica para a saúde da população e como parte integrante da mesma, percebe-se que sua propagação ainda precisa ser compreendida e explicada, uma vez que a grande

maioria dos usuários desconhece a forma de aquisição dos medicamentos disponíveis na rede pública e por se tratar de um processo complexo estabelecido pelas determinações políticas, sociais e econômicas da realidade brasileira (MULATTI *et al.*, 2019).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que um terço da população mundial não tem acesso regular aos medicamentos essenciais, nas áreas mais pobres do Brasil e de outros países da América Latina, África e Ásia, os medicamentos são inacessíveis para mais de 50% da população, mesmo quando disponíveis, as fracas regulamentações existentes podem significar a presença de medicamentos de baixa qualidade e falsificados, ao invés de medicamentos seguros e efetivos um outro grande problema de saúde pública é o uso irracional de medicamentos por pacientes e profissionais de saúde, e num processo cíclico, os gastos inapropriados com medicamentos são, com frequência, uma das fontes de empobrecimento de populações já pouco favorecidas, além disso, o custo dos medicamentos utilizados para tratar algumas doenças surgidas mais recentemente, como a AIDS, é muito alto (MULATTI *et al.*, 2019).

O papel do farmacêutico visa contribuir com as melhorias da saúde do indivíduo e da sociedade, de forma que por meio de suas competências obtém a finalidade de nortear o paciente quanto a utilização adequada dos medicamentos, transferindo informações a fim de esclarecer as dúvidas advindas de suas necessidades, promovendo um processo pedagógico a volta do estabelecimento da saúde e melhoria da qualidade de vida desse paciente. A profissão de Farmácia compreende um leque de opções quanto a área de atuação de acordo com as normativas do Conselho Federal de Farmácia, todavia, onde usualmente o farmacêutico assume sua representatividade perante a sociedade, compreende o balcão da drogaria (ANGONESI; SEVALHO, 2010). A atuação do farmacêutico no atendimento público, retrata uma medida capaz de integrar o relacionamento com os profissionais inseridos no ambiente, de forma que as variáveis comportamentais da sociedade e dos especialistas da saúde realizam uma ponte de acesso ao farmacêutico, isto é, a ponta da atenção compete a esse profissional no que tange a inserção dos fármacos no tratamento (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

Para tanto, Conselho Regional de Farmácia (CRF, 2011), expõe a indispensabilidade do entendimento das atribuições do farmacêutico, essas, vão bem mais além do que a mera entrega de medicamentos, uma vez que suas obrigações competem aos cuidados voltados para o indivíduo no estabelecimento de sua saúde, garantindo uma administração dos medicamentos de forma racional e segura (SILVA, W. B. Da, 2010).

Portanto, comprehende-se que a educação na saúde tem por finalidade promover medidas benéficas para a sociedade, onde viabiliza a realização de uma autoanálise do paciente e o conhecimento do fármaco ideal que irá contribuir com a regularização da saúde, ademais, o papel do farmacêutico na posição de facilitador do conhecimento, no ato da promoção da saúde, precisa estar consciente de suas competências e entender esse processo como uma parte de suas atribuições com a finalidade de transformar o

ambiente da saúde, alterando os quadros pertinentes ao uso racional dos medicamentos, o conhecimento sobre os riscos e benefícios assim como a melhoria da qualidade de vida do paciente e todos inseridos no grupo social (OF *et al.*, [s.d.]).

3.9 Farmácia Comunitária

Farmácia comunitária é o estabelecimento farmacêutico não hospitalar e não ambulatorial, de propriedade privada que presta atendimento primário à população, realizando a dispensação de medicamentos e ofertando serviços de cuidado em saúde, sob responsabilidade técnica, legal e privativa, de um farmacêutico regularmente registrado no conselho da classe, em 2012, cerca de 60% dos farmacêuticos inscritos nos Conselhos Regionais de Farmácia (CRF) atuavam nesse setor e embora a RDC nº 80 de 2006 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorize o fracionamento de medicamentos nesse tipo de estabelecimento a fim de “ofertar quantidades adequadas às necessidades terapêuticas de cada paciente, desde que sejam garantidas as condições técnicas e operacionais exigidas pela resolução para esse fim”, em geral, na farmácia comunitária é realizado a dispensação de medicamentos industrializados em suas embalagens originais (CARVALHO, 2013).

De acordo com a Portaria GM/MS 3.916/98 e Portaria SVS/MS 344/98, a prescrição caracteriza-se como um documento formal e escrito que estabelece o que deve ser dispensado ao paciente e as orientações para seguir o tratamento. Desta forma, a prescrição de medicamentos sob controle especial é um instrumento no qual se apoia a dispensação, exigindo o cumprimento da legislação pertinente, especialmente a Lei nº 5.991/73 e seu decreto 74.170/74, Portaria nº 344/98 e o código de ética das categorias medicamentosas correspondentes (BASTOS; CAETANO, 2010).

A Lei nº 5.991/73 e o seu decreto 74.170/74 e Lei nº 9.797/99 (Brasil, 1999) estabelecem os critérios exigidos para que uma prescrição seja aviada, que incluem a escrita à tinta, de modo legível, contendo a descrição do medicamento por Denominação Comum Brasileira (DCB), e na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome comercial, somente por DCB/DCI no âmbito do SUS, forma farmacêutica, apresentação farmacêutica, endereço do paciente, posologia, via de administração e duração do tratamento, data, assinatura do profissional, endereço do consultório ou residencial e número de inscrição no respectivo conselho da profissão (medicina, medicina veterinária ou odontologia) (CORRER *et al.*, [s.d.]). O prazo estabelecido de validade é de 30 (trinta) dias, com exceção da notificação da substância talidomida (C3) que tem um prazo de 15 (quinze) dias após a data de emissão pelo prescritor (CRUZ; QUEIROZ; SOLER, 2020).

O profissional prescritor, representado principalmente pelo médico, é responsável pela redação da prescrição e, consequentemente, a decisão da terapêutica, orientações ao paciente e o cumprimento dos dispositivos legais envolvendo as prescrições. A dispensação

faz parte do processo de atenção à saúde sendo uma ação integrada entre o farmacêutico e o prescritor, e a RDC nº 44/2009 estabelece que para a dispensação, o farmacêutico deve avaliar as receitas segundo a legibilidade, ausência de rasuras e emendas, identificação do usuário, identificação do medicamento, concentração, dosagem, forma farmacêutica e quantidade, modo de usar ou posologia, duração do tratamento, local e data da emissão, assinatura e identificação do prescritor com o número de registro no respectivo conselho profissional (CORRER *et al.*, [s.d.]).

Estudos têm demonstrado que o não cumprimento dos dispositivos legais na prescrição de medicamentos no Brasil demonstraram a não adesão por parte dos profissionais de saúde do município de Garanhuns-PE às exigências legais da Portaria SVS/MS nº 344/98, onde inúmeras notificações de receitas B1 dispensadas continham falhas no preenchimento de campos importantes para uma correta e segura utilização de medicamentos, com negligência tanto por parte dos prescritores, quanto por parte do farmacêutico. Dessa forma, a prescrição e dispensação de medicamentos que atenda os critérios mínimos de qualidade contribuem para a obtenção de resultados terapêuticos desejados e, considerando que a prescrição médica constitui o principal elo de comunicação entre médicos, farmacêuticos e pacientes, e para que não haja falha nesse processo, tais etapas devem ser elaboradas de acordo com critérios padronizados pela OMS (2007) e Resolução CFF 357/01 (CRUZ; QUEIROZ; SOLER, 2020).

Nesse contexto, considerando que a prescrição racional de medicamentos é um elemento fundamental em um sistema de saúde de qualidade, e que problemas relacionados a medicamentos com frequência são de origem multidisciplinar podendo ocorrer em uma ou mais etapas da cadeia terapêutica (prescrição, dispensação ou administração), sendo mais frequentes durante a prescrição é sabido que o acesso à assistência médica e a medicamentos não implica necessariamente em melhores condições de saúde ou qualidade de vida, pois, o não cumprimento das boas práticas de prescrição estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde, falhas na dispensação ou na administração dos medicamentos, podem causar ineficácia terapêutica, não adesão ao tratamento, bem como a probabilidade de surgimento de eventos adversos então a utilização de medicamentos no Brasil, inclusive dos psicofármacos, tem sido considerada elevada e indiscriminada e é nesse cenário que os psicofármacos, assim como outros medicamentos, devem ser prescritos e dispensados de forma racional, para evitar a dependência e indução de efeitos adversos e garantir ao paciente um tratamento medicamentoso eficaz, seguro e conveniente (CARVALHO, 2013).

A gestão na farmácia comunitária é hoje cada vez mais invocada e procurada onde com o contexto atual de crise, as sucessivas alterações do mercado e a legislação cada vez mais exigente, levou várias empresas e empresários a terem que reduzir custos e eliminar desperdícios, bem como a otimizar os serviços e recursos humanos, de modo a poderem sobreviver e definir gestão como o processo usado para obtenção de resultados, bens ou

serviços, baseado na existência de uma organização onde a gestão parte da interpretação dos objetivos transformando-os em ação empresarial, usando as quatro funções da gestão: planeamento; organização; direção; controle (ALGARVE; ECONOMIA, 2011).

O planeamento pressupõe a determinação prévia dos objetivos com base numa estrutura consolidada e um plano previamente estabelecido em que se define quem vai atuar e de que modo e com que meios, a organização estabelece relações entre as pessoas e os recursos disponíveis de modo a que possam ser atingidos os objetivos propostos onde a delegação de funções em pessoas com capacidade para realização de determinadas tarefas, é um passo importante e pode ser fundamental para alcançar os resultados definidos. A direção tem por função influenciar o comportamento dos colaboradores, com forte liderança, comunicação precisa e transparente, com informação do plano de ação e objetivos definidos, de modo a motivá-los e a envolvê-los na conquista dos resultados. Esta função é fundamental para o sucesso do processo, bem como a função seguinte, com a qual há uma relação muito estreita (ALGARVE; ECONOMIA, 2011).

O controle, compara os resultados atingidos com os objetivos determinados, finais e intermédios. Estes últimos têm particular relevância, pois permitem identificar desvios (positivos ou negativos) relativamente ao planeado, sendo avaliados parâmetros como o empenho e as estratégias adotadas, permitindo que eles possam ser corrigidos e reformulados, com eventual correção e/ou alteração dos meios utilizados e a liderança é, sem dúvida, uma função muito importante de qualquer gestor farmacêutico (CARVALHO, 2013). A capacidade de liderar pressupõe que o gestor consiga motivar os seus colaboradores, avaliando-os e dando-lhes incentivos de diversos modos, uma empresa é formada essencialmente pelos seus colaboradores, sendo estes “a alma” de uma organização e do seu sucesso, inequivocamente o ativo mais precioso das organizações (CARVALHO, 2013).

O farmacêutico enquanto gestor, nomeadamente o Diretor Técnico, que na maior parte das unidades de negócio tem também aquele papel, conjuntamente com os seus colaboradores, tem que adotar boas estratégias para que a farmácia tenha rentabilidade e possa sobreviver a este período mais conturbado. Como práticas fundamentais na gestão da farmácia, atualmente, há que ter em consideração, para além de outros aspectos, a gestão financeira, a gestão de recursos humanos, a gestão de recursos materiais, bem como o mercado envolvente. Assim, para que este processo seja bem conseguido, é crucial envolver os colaboradores, conhecer e analisar o mercado /merchandising e marketing, fornecedores, controlar estoques, clientes e finalmente os resultados (BASTOS; CAETANO, 2010).

As empresas são e devem ser entendidas como organizações de pessoas para com os colaboradores, e para as pessoas com os clientes onde neste princípio, a seleção dos elementos que compõem uma equipe de trabalho é crucial, o primeiro passo da formação ao recrutamento torna-se imprescindível onde o colaborador (ideal) deve mostrar confiança

nas suas capacidades de trabalho, segurança nas atitudes e na comunicação com os utentes e com os colegas de trabalho (CARVALHO, 2013).

O líder tem que ter a capacidade de os alocar a funções com base nas suas capacidades e motivações, de modo a que possam desempenhar o melhor papel possível as atividades individuais e coletivas que lhes são confiadas, contribuindo assim para os resultados da equipe e o sucesso da empresa em que o alinhamento de todos os colaboradores por idênticos princípios de ética pessoal e profissional, apresentação, postura e atitude no atendimento, premiando a padronização dos colaboradores e da farmácia pela uniformidade de procedimentos no atendimento ao público, constitui um ponto fundamental para transmitir uma imagem de profissionalismo (CASTRO; ANDRADE, L. G. De, 2021).

Este aspecto é importante para que os clientes da farmácia sintam que são bem recebidos e atendidos, independentemente do colaborador que o faz, e para efeito, aspectos como a formação pessoal e acadêmica de cada colaborador, motivação, coeficiente emocional e a pré-disposição para a autoformação, são fundamentais (ALGARVE; ECONOMIA, 2011).

Os pontos referidos no parágrafo anterior, prendem-se com a importância do atendimento, nomeadamente quanto à satisfação e fidelização dos clientes, onde todos os colaboradores devem fazer formação e treinar técnicas de comunicação, para que abordagens a diferentes clientes e em situações adversas, ocorram dentro dos padrões de atendimento definidos. Como pormenores de comunicação a treinar, podemos considerar: abordagem e acolhimento ao utente; atendimento ao utente (técnicas de vendas); atendimento telefônico; comunicação e abordagem de situações especialmente delicadas, como conflitos e dificuldade de dispensa de medicamentos ao utente (SANTOS, D. S. Dos; MORAIS, 2021).

Como dito anteriormente a definição clássica de Atenção Farmacêutica baseia-se na dispensa responsável da terapêutica farmacológica com o objetivo de alcançar resultados definitivos que contribuam para a melhoria da qualidade de vida do doente, na atenção farmacêutica o farmacêutico passa a atuar de forma mais efetiva na assistência ao paciente. O profissional se responsabiliza pela necessidade, segurança e efetividade da farmacoterapia do paciente. Isto se consegue mediante a identificação, resolução e prevenção dos problemas relacionados com medicamentos onde ao prestar atenção farmacêutica o profissional se responsabiliza de garantir que o paciente possa cumprir os esquemas farmacoterapéicos e seguir o plano de assistência, de forma a alcançar resultados positivos (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

A farmacoterapia se converte na forma de intervenção farmacêutica mais empregada e o conceito de intervenção farmacêutica é usado para denominar todas as ações da qual o farmacêutico participa ativamente como nas tomadas de decisão, na terapia dos pacientes e na avaliação dos resultados onde torna-se imprescindível para o farmacêutico ter a noção exata de sua competência, e dos limites de sua intervenção no processo saúde–doença

(CASTRO; ANDRADE, L. G. De, 2021).

Ao farmacêutico moderno é indispensável conhecimentos, atitudes e destrezas que permitam ao mesmo integrar-se à equipe de saúde e interagir mais com o paciente e a comunidade como supracitado, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida no que se refere à otimização da farmacoterapia e o uso racional de medicamentos onde as ações do farmacêutico, no modelo de atenção farmacêutica, em sua grande maioria, são atos clínicos individuais. Mas as sistematizações das intervenções farmacêuticas e a troca de informações dentro de um sistema de informação composto por outros profissionais de saúde pode contribuir para um impacto em nível coletivo e na promoção do uso seguro e racional de medicamentos (ROSA, N. R. R. *et al.*, 2018).

4 | METODOLOGIA

4.1 Amostra

A amostra compreende 110 artigos e trabalhos acadêmicos que contemplam a temática selecionada a partir de pesquisa nos bancos de dados. Foram selecionados 10 trabalhos, sendo artigos de revisão de literatura e estudos clínicos, a fim de se realizar a discussão. Essa revisão sistemática de literatura busca consolidar informações já estudadas a respeito da identificação de novos “*insights*” existentes e destacando os desafios clínicos e científicos atuais revisando informações atuais sobre a litíase urinária fornecendo informações úteis para população, profissionais de saúde e pesquisadores na área, a partir de pesquisas e discussões realizadas no recorte temporal especificado, 2018 a 2023.

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 *Critérios de inclusão*

Os critérios de inclusão foram artigos científicos, onde foram avaliados inicialmente o título e resumo de acordo com a temática entre o período de 2018 a 2023 na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

4.2.2 *Critérios de exclusão*

Como critérios de exclusão, foram excluídos editoriais, resumos/comentários, matérias de jornais, artigos que não se relacionasse com tema e que foram publicados anteriormente ao ano de 2018.

4.3 Delineamento da revisão sistemática da literatura

Este estudo propõe uma revisão sistemática da literatura para investigar a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com Transtorno do Espectro Autista. Para a realização desta pesquisa foi necessário seguir uma série de passos os quais são padrão de rigor metodológico: 1) definir o tema do estudo; 2) revisar a literatura; 3) analisar e organizar os dados disponíveis; 4) elucidar e qualificar os resultados do estudo; 5) apresentar e publicar a revisão da literatura qualificada e selecionada de forma clara e sucinta, mencionando as particularidades dos estudos utilizados para compor a discussão deles.

A construção do assunto de pesquisa foi realizada por meio de uma abordagem qualitativa e quantitativa em fontes secundárias, partindo das respostas à seguinte pergunta: quais “insights” atuais propiciarão uma melhor aquisição de conhecimento na atenção e assistência farmacêutica?

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A pesquisa eletrônica foi feita nos principais bancos de dados acadêmicos, incluindo PubMed, Scielo e Google acadêmico, utilizando uma combinação de palavras-chave relevantes, como “Litíase”, “Cálculo renal”, “Côlicas renais” e seus sinônimos. Foram incluídos estudos publicados entre os anos 2018 e 2023, escritos em inglês, espanhol ou português. Estudos experimentais, estudos de coorte e estudos de caso-controle foram considerados.

Espera-se que esta revisão sistemática forneça uma visão abrangente sobre a “insights” atuais que propiciarão uma melhor aquisição de conhecimento na atenção e assistência farmacêutica, pois, é um campo promissor, mais ainda em evolução.

O processo de seleção das publicações, o número de publicações incluídas e excluídas, bem como os motivos de exclusão, estão apresentados no fluxograma (Figura 9). Este tipo de pesquisa concentrada em uma pergunta bem definida, que tem como objetivo identificar, escolher, avaliar e resumir as evidências relevantes disponíveis.

Foram analisados 10 estudos publicados nas bases de dados consultadas e que atendiam aos critérios de elegibilidade. Todos se constaram de pesquisas quantitativas e qualitativas, com base nas pesquisas exploratórias de artigos, revistas e afins, que foram categorizados de acordo seu objetivo geral, título do trabalho, ano de publicação e delineamento. A revisão dos textos em busca das respostas para a questão norteadora resultou-se na construção de um Quadro sinóptico apresentado nos resultados e discussão.

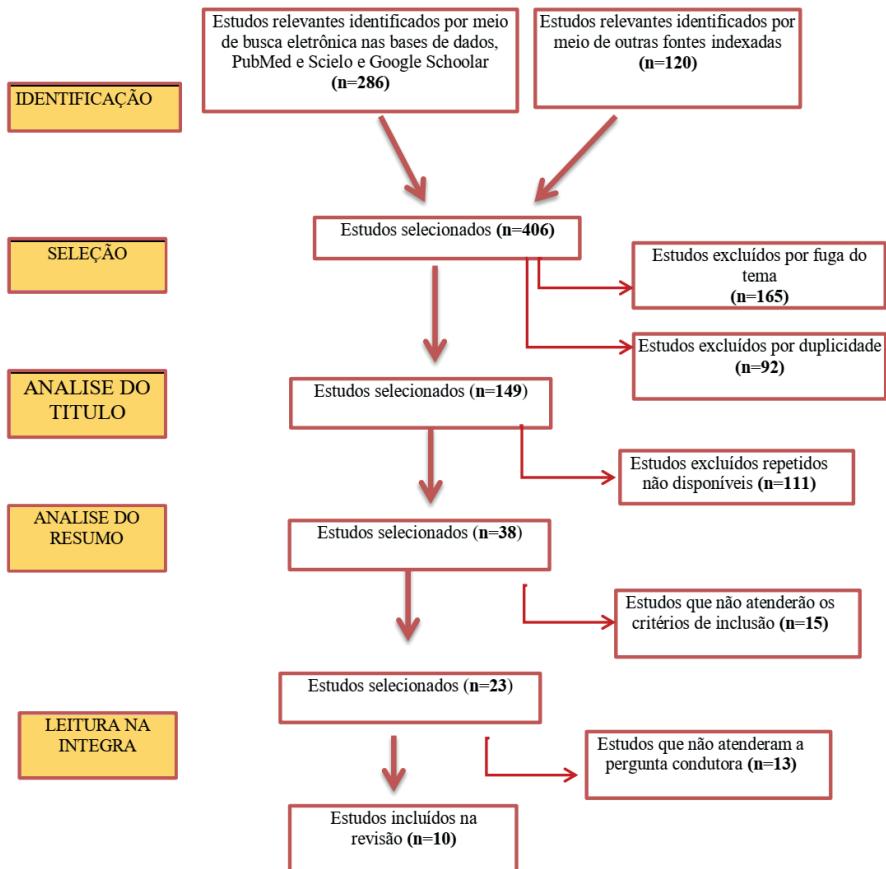


Figura 9- Fluxograma da revisão final.

Fonte: Autoria Própria.

5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

AUTOR (ES) ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
X1, (SIENER, 2021)	Nutrition and kidney stone disease.	Revisão Narrativa.	Fornecer uma visão geral abrangente e atualizada sobre o papel da nutrição e da dieta na doença renal	Uma intervenção dietética adequada pode contribuir para a prevenção eficaz de cálculos recorrentes e reduzir a carga de procedimentos cirúrgicos invasivos para o tratamento de problemas urinários doença de pedra.
X2, (CORBO; WANG, 2019)	Kidney and Ureteral Stones	Estudo Clínico.	Esclarecer o melhor tratamento inicial e terapia medicamentosa.	A tomografia computadorizada do abdômen e da pelve sem contraste e a ultrassonografia dos rins, ureteres e bexiga são as modalidades de diagnóstico por imagem comuns usadas para o diagnóstico, porém os exames laboratoriais devem ser levados em conta.
X3, (MAYANS, 2019)	Nephrolithiasis	Revisão sistemática de literatura.	Revisar a literatura da doença.	Uma avaliação metabólica pode ser indicada após um segundo episódio de nefrolitase em adultos ou após um primeiro episódio em crianças ou naqueles com história familiar de nefrolitase.
X4, (GRASES; COSTA- BAUZA, 2019)	Key aspects of myo-inositol hexaphosphate (phytate) and pathological calcifications	Estudo randomizado clínico.	Descrever o papel do InsP6 no bloqueio do desenvolvimento de doenças patológicas calcificações	A administração oral ou tópica de fitato in vivo diminui significativamente a desenvolvimento de calcificações patológicas, embora os detalhes do mecanismo subjacente sejam incerto.
X5, (NUWAYLATI <i>et al.</i> , 2022)	Low-Carbohydrate High-Fat Diet: A SWOC Analysis	Revisão integrativa da literatura.	Revisar Dieta pobre em carboidratos e rica em gordura: uma análise SWOC	Conclusivamente, isso a revisão fornece um contexto para tomadores de decisão, médicos, pesquisadores e a população em geral focar nesta intervenção dietética na prevenção e tratamento de doenças. Além disso, desenha a atenção de cientistas e médicos para as oportunidades e desafios associados ao KD que requer atenção antes do início do KD.

X6, (SIENER, 2021)	Kidney Stones: Treatment and Prevention	Estudo clínico randomizado.	Descartar condições que exijam encaminhamento imediato para um pronto-socorro e, em seguida, para aliviar a dor, de preferência com um anti-inflamatório não esteróide	Todos os pacientes com cálculos renais devem ser avaliados quanto ao risco de recorrência de cálculos com histórico médico, avaliação laboratorial básica e imagem. Modificações no estilo de vida, como aumento da ingestão de líquidos, devem ser recomendado para todos os pacientes, e diuréticos tiazídicos, alopurinol ou citratos devem ser prescritos para pacientes com cálculos de cálcio recorrentes.
X7, (JIA, 2019)	Empiric therapy for kidney stones	Revisão sistêmática de literatura	Levar a insights incríveis sobre a fisiopatologia desta doença.	Aumentou ingestão de líquidos, manipulações dietéticas genéricas e prescrição de citrato de potássio e tiazidas são todas as terapias empíricas apropriadas para pessoas com cálculos renais de cálcio e ácido úrico.
X8, (COSTA, A. P. A. M.; QUEIROZ; SOLER, 2020)	Pharmaceutical Assistance in Penitentiary Systems: Systematic Review	Revisão sistêmática da Literatura	Sintetizar evidências sobre a efetividade e a eficiência da Assistência Farmacêutica em Sistemas Penitenciários. Método: Revisão sistemática e síntese narrativa	Infere-se que Assistência Farmacêutica em Sistemas Penitenciários, realizadas por meio de intervenções efetivas e eficientes, contribuem para a promoção da saúde e prevenção de doenças de uma população em vulnerabilidade devido às condições a que estão expostos.
X9, (ROCHA <i>et al.</i> , 2020)	Pharmaceutical consultation as strategy to reduce prob- lems related to pharmacotherapy: Systematic review	Revisão sistêmática da Literatura	Investigar, selecionar, sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da consulta farmacêutica como estratégia essencial para redução de problemas relacionados à farmacoterapia em usuários da APS	Através da aplicação de instrumentos específicos de avaliação da qualidade foram variados, oscilando entre média a alta qualidade. Em relação aos desfechos (clínicos, de acesso aos serviços, epidemiológicos, humanísticos e econômicos) correlacionados aos diferentes tipos de intervenções, foi possível evidenciar avanços.

X10, (CRUZ; QUEIROZ; SOLER, 2020)	Pharmaceutical care for private community pharmacy users: Systematic review	Revisão sistemática da Literatura	Sintetizar evidências sobre intervenções farmacêuticas que proporciona aos utentes de farmácia comunitária privada tratamentos eficientes e com a melhoria da qualidade de vida.	Observou-se redução da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados, melhoria do uso de medicamentos apropriados e seguros, melhoria da adesão ao tratamento, redução de eventos adversos a medicamentos, de interações medicamentos-medicamentos e de resultados negativos em saúde associados a medicamentos, redução de consultas ambulatoriais, de visitas a serviços de urgências e emergências, de internações hospitalares, de morbidade, mortalidade, melhoria do estado de saúde, da qualidade de vida e redução de custos de medicamentos
--	--	-----------------------------------	--	--

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, país de origem, principais resultados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Fonte: elaborado pelo autor, (2023).

Em X1, os autores versam sobre a gestão dietética e a modificação da dieta é um método eficaz para corrigir os fatores de risco urinários para a formação do cálculo renal, particularmente o tipo de cálculo mais comum que é o de oxalato de cálcio e terapias dietéticas devem ser adaptadas a cada paciente de acordo com as características bioquímicas e específicas do paciente e do perfil de risco dietético com uma avaliação nutricional detalhada como componente essencial da avaliação e o principal pré-requisito para uma terapia dietética bem-sucedida para o problema formador de cálculos no paciente. Os registros dietéticos de sete dias são considerados a técnica mais precisa para avaliar ingestão alimentar habitual, onde uma variedade de fatores dietéticos, incluindo ingestão de líquidos, proteína dietética, carboidratos, oxalato, cálcio e cloreto de sódio podem modular o perfil de risco urinário e contribuir para o risco de formação de cálculos renais.

Em X2 e X1 fica nítido que casos de apendicite aguda na família fazem aumentar em aproximadamente três vezes o risco de o indivíduo também desenvolver essa patologia, o que sugere que fatores genéticos podem estar relacionados com a doença, além disso, uma dieta pobre em fibras, somada a um alto consumo de carboidratos, aumenta o risco de se desenvolver essa afecção, provavelmente por aumentar o tempo do trânsito intestinal e proporcionar uma maior formação de fecálitos.

Em X2, os autores apontam que o diagnóstico precoce é imprescindível para um bom prognóstico e diminuição da morbimortalidade da doença. Esse diagnóstico é essencialmente clínico, feito através de anamnese e exame físico, mas a associação da clínica com dados clínicos e laboratoriais podem tornar o diagnóstico mais fidedigno e preciso, mesmo estes últimos não sendo imprescindíveis, além disso, estes não devem atrasar o procedimento cirúrgico.

Em X3, os autores afirmam que o diagnóstico é feito clinicamente, e os exames complementares são feitos para reforçar o diagnóstico, sem que isso possa atrasar os procedimentos cirúrgicos necessários e caso não haja anormalidades nos exames complementares, não se pode excluir o diagnóstico de apendicite aguda. Esses ainda reforçam que é necessário colher uma boa história e realizar um exame físico de qualidade, onde deve-se perguntar ao paciente sobre sinais e sintomas sugestivos de apendicite, mas não se deve negar a existência da patologia devido à ausência dos mesmos, é preciso questionar também sobre determinados sintomas que possuam sugerir diagnósticos diferenciais, além disso, não se pode excluir apendicite mesmo com história prévia de apendicectomia, pois, apesar de rara, existe a “apendicite de coto”. O diagnóstico de apendicite aguda é mais evidente com a progressão do tempo, pois surgem sinais de peritonite e ocorre perfuração do apêndice, com isso é possível palpar um plastrão posto e bastante doloroso, devido à formação de abscesso que o corpo produz como uma forma de limitar a infecção em um único quadrante abdominal.

Em X4 e X5, é explicitado que a formação de cálculos urinários podem ser influenciadas por vários fatores modificáveis que incluem: o combate à obesidade, alteração da dieta e o aumento na ingestão de líquidos, onde a obesidade é fator de risco independente para a formação de cálculos e é considerada um problema de saúde pública que afeta pelo menos 30% dos pacientes nos Estados Unidos e o aumento do peso corporal em indivíduos normais e formadores de cálculo pode aumentar a excreção de cálcio, oxalato e ácido úrico, portanto, uma redução no peso corporal diminui a excreção destes solutos urinários. A dieta tem sido um dos fatores mais estudados atualmente com o objetivo de prevenir ou diminuir a recorrência da litíase, visto que pode ter importante participação na formação de cálculos renais.

Em X4, evidencia-se que o fitato (hexafosfato de mio-inositol, InsP₆) é um importante componente dietético de muitos alimentos comestíveis como sementes, legumes, nozes e cereais integrais e geralmente é encontrado como sal de cálcio/magnésio. Dietas ricas em legumes, nozes e alimentos integrais como os grãos fornecem uma importante fonte de fitato. Assim, a dieta mediterrânea fornece de 1g a 1,5 g de fitato diário como sal de cálcio/magnésio (também conhecido como fitina), muito mais do que dietas com cereais refinados. A dieta europeia/americana pode fornecer uma ampla gama de 0,2g a 1,5g de fitato diário, dependendo do consumo de legumes, nozes e cereais integrais. A alta administração de fitato devem ser controladas adequadamente e o conteúdo de minerais

deve ser considerado, quando há um equilíbrio na dieta com legumes, cereais integrais e nozes, como na dieta mediterrânea, o fitato fornecido por esses alimentos é suficiente para manter níveis adequados no organismo sem oferecer efeitos negativos no equilíbrio mineral ao serem produzidos e incorporados. O hexafosfato de mio-inositol também pode ser manipulado nas mais diversas formas farmacêuticas.

Em X6 e X7 demonstram que embora medidas conservadoras, tais como o aumento da ingestão de líquidos e modificação da dieta possam reduzir a recorrência de cálculos, a associação com terapia farmacológica proporciona uma maior redução destes riscos, com uma redução das taxas de recorrência de 60% a 86% com o tratamento farmacológico.

E X7, em um estudo retrospectivo com pacientes acompanhados por mais de 20 anos, demonstrou que aqueles dispostos a permanecer em contínuo tratamento de prevenção com terapia medicamentosa obtiveram uma melhoria nos parâmetros bioquímicos, nos eventos clínicos e uma baixa taxa de recidiva da litíase e apesar de haver uma melhora constante deste tipo de terapia preventiva, existe ainda uma baixa aderência dos médicos envolvidos no tratamento da litíase seja por falta de conhecimento específico ou falta de aderência dos pacientes ao tratamento. Estes fatos podem contribuir negativamente e influenciar as decisões das empresas farmacêuticas no desenvolvimento de novas drogas que evitariam a formação de cálculo urinário.

Finalmente, esses autores, trazem os benefícios da suplementação de tiazidas e citrato para prevenir cálculos em pacientes que não tinham anomalias urinárias bem reconhecidas, onde as tiazidas demonstraram benefícios em estudos com paciente com formação de cálculos de cálcio na urina de 24 horas, e a suplementação de citrato mostrou benefícios em pacientes que não tiveram menor excreção urinária de citrato.

Em X8 e X9, comenta sobre a atenção farmacêutica nas interações medicamentosas e indicadores de prescrição em Unidades Básicas de Saúde e trata da ideal prescrição de medicamentos para a boa qualidade de vida dos pacientes em que foi analisada a polimedicação que está associada a interações fisiológicas do processo de envelhecimento na litíase renal, isso acarreta em efeitos farmacológicos esperados e em sua atuação no corpo. De acordo com os autores a média do número de medicamentos prescritos recomendados pela OMS a esses pacientes respectivamente é de 1,3 a 2,2 medicamentos, porém, no estudo a média foi de 3,69 e 4,35, logo, a alta prescrição de medicamentos pode trazer riscos à saúde e em vez de melhorar o estado fisiológico, ele pode piorar, então, a conclusão dos autores é que há necessidade do profissional farmacêutico na prescrição dos medicamentos essenciais para a saúde, implantação de farmacêuticos nas UBSs é essencial, além da implantação da informação a respeito do uso exagerado de medicamentos.

Em X10, no que diz respeito a “atuação do farmacêutico na atenção farmacêutica” é ressaltada a necessidade de treinamentos e ações que garantam um desenvolvimento do farmacêutico e sua integração e reconhecimento em uma equipe de profissionais da saúde,

onde ele deixe de apenas dispensar medicamentos e auxilie na compreensão do paciente no tratamento ideal sem interações medicamentosas.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A litíase urinária constitui uma patologia de recorrência elevada atingindo as faixas etárias em diferentes proporções, dentre os possíveis fatores associados destacou-se a redução da ingestão de água, idade, sexo e alimentação. Com relação à ordem de frequência essa doença acomete em maior número os adultos, em seguida os idosos e em menor frequência as crianças.

O diagnóstico dos cálculos urinários ocorre por meio de uma anamnese detalhada, avaliação metabólica e exames de imagem. Com relação ao tratamento verificou-se que é necessário estudar cada caso em particular, pois alguns pacientes podem evoluir para a cura apenas com a utilização de medicamentos de ação expulsiva, e outros podem precisar se submeter à realização de um tratamento intervencionista, onde o indivíduo passa por um procedimento cirúrgico.

Destacou-se também que várias medidas profiláticas podem ser adotadas e essa tem a função de reduzir as chances da população em adquirir determinadas patologias, além diminuir os gastos na Saúde Pública, uma vez que, um menor número de indivíduos necessitará de atendimento. Então mudanças de hábitos como aumento na ingestão de líquidos e mudança na dieta são importantes aliados na profilaxia da litíase urinária.

Dessa forma, o meio educacional é um ambiente privilegiado para a conscientização das pessoas na realização dessas medidas. Os educadores a partir de conhecimentos mais aprofundados em áreas como essas podem criar estratégias que visem à conscientização de crianças e principalmente os pais sobre a importância de manter uma vida com hábitos saudáveis. Essas mudanças poderão ser importantes não apenas para esse problema de saúde, mas prevenir também outras doenças. Para esse fim as informações precisam ser claras e eficazes e deverão ser transmitidas no decorrer das aulas, como por exemplo, dicas sobre aumento na ingestão de água.

Fica evidente que outros temas poderão ser levantados em sala de aula, ou mesmo projetos que incluem a presença de outros profissionais tornando o ensino mais dinâmico e proveitoso. E fundamental que os educadores saibam da importância em se adquirir cada vez mais conhecimentos, a fim de estar em constante qualificação em sua respectiva área de ensino.

REFERÊNCIAS

- AGRESTE, S. A.; SCHOR, N.; HEILBERG, I.P. **Atualização em nefrologia clínica: Papel da constituição físico-química da água potável na litogênese renal.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 23 n.1, p. 45-48, 2001.

ALVES, R.; COMIRAN, C.; KARBOL, C.; BARROS, E. **Ocorrência de litíase renal em pacientes com ressecção parcial do intestino delgado.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v.22, n. 2, p. 55-62, 2000.

AYUSSO, L. L.; SCHOR, N. **Avaliação de pacientes com litíase renal em região de clima quente.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 23, n. 4, p. 205-212, 2001.

BRANCO, A. W.; KONDO, W.; FILHO, A. J. B.; RANGEL, M.; GEORGE, M. A. **Laparoscopia para cálculos renais e uretrais.** Revista Brasileira de Vídeo cirurgia, v. 3, n.3, p. 152-157, outubro 2005.

BRANCO, C. H. D.; SILVA, A. L.; LUIZ, A.L.; MERCURI, L. P.; MATOS, J. R. **Caracterização de cálculos renais por análise térmica.** Eclética Química, v. 34, n. 1, p. 51-56, São Paulo, 2009.

CASTILHO, L. N.; RODRIGUES, P. R. M. **Laparoscopia e Litíase Urinária.** Sociedade Brasileira de Urologia, junho, 2006.

CHEIDDE, L.; NESTOR, S.; PERRONE, H. C. **Litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) em crianças com urolitíase.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 23, n. 2, p. 79-83, 2001.

CUNHA, N. S.; **Exame de urina e patologias associadas.** 3^a Edição. Rio de Janeiro - RJ, 2006.

DENES, F. T.; BRAZ M. P.; EARP, A.L.S.; MONTEIRO, E.S. **Litíase Urinária em crianças: Tratamento intervencionista.** Sociedade Brasileira de Urologia, junho, 2009.

FERRAZ, R. R. M.; MOREIRA, S. R. S.; HEILBERG, I. P. **Efeitos do timol sobre os parâmetros urinários envolvidos na formação de cálculos.** Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial, v.45, n.4, p. 269-274, agosto 2009.

FERREIRA, U.; BRETAS, F.; ZANI, E.L. **Litíase Urinária: Cirurgia Convencional (Aberta).** Sociedade Brasileira de Urologia, junho, 2006.

FRANK, H.; NETTER, M. D. **Atlas de Anatomia Humana.** 3^a Edição - Artmed, Porto Alegre, 2003.

GARRONE, G. O.;ORTIZ, V.; AMBROGINI, C. **Litíase Urinária em Criança.** Sociedade Brasileira de Urologia, junho, 2006.

GIL, Antônio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo. Atlas. 1991.

GLASHAN, R. Q.; SCHOR, N. **Mecanismo de formação de cálculos renais.** Acta Paul. Enf, São Paulo, v. 5, n. 1/4, p. 36-39, jan/dez, 1992.

GOMES, P. N; CABRITA, M.; RODRIGUES, M.; VEJA, P.; COUTINHO, A.; ROSA, G.; NEVES, J. **Profilaxia da litíase renal.** Acta Urológica, v. 22, n. 3, p. 47-56, 2005.

GROSSMAN, E.; FARACO, P. R. O.; BREGMAN, R. **Doenças renais em adolescentes.** Adolescência & Saúde, v. 3, n. 3, outubro, 2006.

GUSSON, D. G.; MALAGUTTI, W.; DEUS, R. B.; RODRIGUES, F. S. M.; FERRAZ, R. R. N. **Prevalência e recorrência de litíase urinária em uma população de estudantes universitários da grande São Paulo.** Conscientiae Saúde, v. 8, n. 4, p. 621-626, dezembro, 2009.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; **Tratado de Fisiologia Médica.** 10^a Edição. Rio de Janeiro – RJ, 2002.
INVASÃO PATOLÓGICA - Disponível em: (<http://invasaopatologica2009.blogspot.com/2009/08/calculos-renais.html>) Acesso em: 22-09-2023.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia – Bases Patológicas das Doenças.** 7^a Edição - Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, 2005

LA ROCA, R. L. R.; GATTÁS N.; PIRES, S. R.; RIBEIRO, C. A. **Litotripsia Extracorporéa.** Sociedade Brasileira de Urologia, junho de 2006.

LEMOS, G. C.; SCHOR, N. **Litíase Urinária: Aspectos Metabológicos em Adultos e Crianças.** Sociedade Brasileira de Urologia, junho, 2006.

LOPES NETO, A. C.; SILVA, M. N. R.; MATTOS, M. H. E.; GIANELLO, M. N.; WATANABE, M.; WROCLAWSKI, E. R. **Experiência da Faculdade de Medicina do ABC em nefrolitotripsia percutânea.** Arq Med ABC, v. 32, n. 1, p. 21-24, 2007.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. Metodologia científica. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

MAZZUCCHI, E.; SROUGI, M. **O que há de novo no diagnóstico e tratamento da litíase urinária?** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 55, n. 6, p. 723-728, 2009. MEDICINE NET - Disponível em: (<http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=60948&page=5>) Acesso em: 12-09-2010

MERKLE, C. J.; **Manual de Fisiopatologia.** 2^a Edição – Editora ROCA, LTDA, São Paulo - SP, 2007

MOREIRA, W. Revisão de literatura e desenvolvimento científico: conceitos e estratégias para confecção. Janus, Lorena, ano 1, n. 1, 2º sem. 2004.

NORONHA, D. P.; FERREIRA, S. M. S. P. Revisões de literatura. In: CAMPELLO, B. S.; CONDÓN, B. V.s; KREMER, J. M. (Org.). Fontes de informação para pesquisadores e profissionais Belo Horizonte: UFMG, 2000.

PERES, L. A. B.; **Investigação Metabólica de 578 pacientes com litíase urinária no Oeste do Paraná.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 27, n. 4, dezembro, 2005.

PERES, L. A. B.; FERREIRA, J. R. L.; BEPPU, A. P. K.; JUNIOR, E. R. A.; VICENZI, G.; YAMAMOTO, R. Y. T. **Alterações anatômicas em pacientes com nefrolitíase.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 33, n. 1, p. 35-38, 2010.

PEREIRA, M. **Litíase urinária.** Rev. Port. Clin. Geral, v. 21, p. 209-216, 2005.

PETROIANU, A.; NETO, J. E. O.; ALBERTI, L. R. **Dados epidemiológicos da litíase renal, em hospital de referência, em Belo Horizonte, Minas gerais.** Medicina, Ribeirão Preto, v. 34, p. 85-88, março, 2001.

RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. **Patologia: Bases Clínico patológicas da Medicina.** 4^a Edição – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ, 2006.

SEBBEN, S.; BRUM, S. P. B. **Urolitíase e fatores associados.** Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 36, n. 2, 2007.

SERRA, A.; DOMINGOS, F.; SALGUEIRO, C.; PRATA, M. M. **Avaliação metabólica da litíase cálctica idiopática recorrente em Portugal.** Acta Médica Portuguesa, v. 17, p. 27-34, novembro, 2004.

STRASINGER, S. K.; **Uroanálise & Fluidos Biológicos.** 3^a Edição – Editorial Premier, São Paulo – SP, 2000.

SOUZA, L. R. M.; FAINTUCH, S.; NICOLA, H.; BEKHOR, D.; TIFERES, D. A.; GOLDMAN, S. M.; AJZEN, S. A.; SZEJNFELD, J. **A tomografia computadorizada helicoidal no diagnóstico da litíase uretral.** Rev, Imagem, v. 26, n.4, p. 315-321, 2004.

SOUZA, P. T.; DEUS, R. B.; MALAGGUTTI, W.; SILVA, R. N.; RODRIGUES, F. S. M.; FERRAZ, R. R. N. F. **Prevalência de sinais sugestivos de litíase urinária em trabalhadores do serviço de teleatendimento.** Conscientiae Saúde, v.8, n. 4, p 641-647, dezembro, 2009.

TOSTES, V.; CARDOSO, L. R. **Revisão: Recentes avanços em litíase urinária.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 23, n. 3, p.166-173, outubro, 2001. UIB - Disponível em: (http://www.uib.es/secc6/laboratori_litiasi/3inform/tiposc/Grucal.htm) Acesso em: 22-09-2023.

VIANA, M. L. L.; PONTES, R. M. A.; GARCIA, W. E.; FÀVERO, M. E.; PRETE, D. C.; MATSUO, T. **Doença de Crohn e cálculo renal: muito mais que coincidência?** Arq Gastroenterol, v. 44, n. 3, julho, 2007.

(BRASIL), C. N. De S. De S. Assistência farmacêutica no SUS TT - Pharmaceutical assistance in SUS. **Coleção para entender a gestão do SUS (atualização coleção lançada em 2011),** 2015. v. 7, p. 29. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/biblioteca/assistencia-farmaceutica-no-sus-2/>>.

ALGARVE, U. D. O.; ECONOMIA, F. D. E. UM APOIO NA GESTÃO DA FARMÁCIA COMUNITÁRIA Um estudo exploratório de segmentação das preferências dos utentes da região de Leiria. 2011.

ANGONÉSI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010. v. 15, n. suppl 3, p. 3603–3614.

BASTOS, C. R. G.; CAETANO, R. The pharmacist's perceptions about their job at communitarian pharmacies of the state of rio de janeiro. **Ciencia e Saude Coletiva**, 2010. v. 15, n. SUPPL. 3, p. 3541–3550.

BERMUDEZ, B. E. B. V. et al. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, 2019. v. 179, n. 8, p. 1426–1431.

CARVALHO, M. A gestão em farmácia comunitária: Metodologias para optimizar a rentabilidade da farmácia. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**, 2013. p. 55. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3274/A%20gestao%20em%20farmacia%20comunitaria%20-%20Metodologias%20para%20optimizar%20a%20rentabilidade%20da%20farmacia.pdf?sequence=1>>.

CASTRO, L. F. De; ANDRADE, L. G. De. a Importância Da Atenção Farmacêutica Em Drogaria Comunitária: Voltada Aos Idosos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 2021. v. 7, n. 10, p. 585–594.

CORADI, A. E. P. A importância do farmacêutico no ciclo da Assistência Farmacêutica. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, 2012. v. 37, n. 2, p. 62–64.

CORBO, J.; WANG, J. Kidney and Ureteral Stones. **Emergency Medicine Clinics of North America**, 2019. v. 37, n. 4, p. 637–648.

CORRER, C. J. et al. A farmácia comunitária no Brasil. [s.d.]

COSTA, A. P. A. M.; QUEIROZ, L. M. D. De; SOLER, O. Assistência Farmacêutica Em Sistemas Penitenciários: Revisão Sistemática / Pharmaceutical Assistance in Penitentiary Systems: Systematic Review. **Brazilian Journal of Development**, 2020. v. 6, n. 10, p. 77670–77689.

COSTANZO, M. L. et al. Acute Cholecystitis from Biliary Lithiasis: Diagnosis, Management and Treatment. **Antibiotics**, 2023. v. 12, n. 3.

CRUZ, W. M. Da; QUEIROZ, L. M. D. De; SOLER, O. Cuidado Farmacêutico Para Utentes De Farmácia Comunitária Privada: Revisão Sistemática / Pharmaceutical Care for Private Community Pharmacy Users: Systematic Review. **Brazilian Journal of Development**, 2020. v. 6, n. 10, p. 78682–78702.

D'AMBROSIO, V. et al. Unravelling the Complex Relationship between Diet and Nephrolithiasis: The Role of Nutrigenomics and Nutrigenetics. **Nutrients**, 2022. v. 14, n. 23, p. 1–15.

GRASES, F.; COSTA-BAUZA, A. Key aspects of myo-inositol hexaphosphate (phytate) and pathological calcifications. **Molecules**, 2019. v. 24, n. 24.

HANSO, B. 済無No Title No Title No Title. 2016. v. 4, p. 1–23.

HOPPE, B.; MARTIN-HIGUERAS, C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. **Current Opinion in Pediatrics**, 2020. v. 32, n. 2, p. 273–283.

JIA, M. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. **Physiology & behavior**, 2017. v. 176, n. 3, p. 139–148.

LI, X. et al. Treatment of recurrent renal transplant lithiasis: Analysis of our experience and review of the relevant literature. **BMC Nephrology**, 2020. v. 21, n. 1, p. 1–8.

MARQUES, P. A. et al. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, 2019. v. 2, n. 1, p. 15.

MAYANS, L. Nephrolithiasis. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, 2019. v. 46, n. 2, p. 203–212.

MEDINA-ESCOBEDO, M. et al. Recurrence of Nephrolithiasis and Surgical Events Are Associated with Chronic Kidney Disease in Adult Patients. **Medicina (Lithuania)**, 2022. v. 58, n. 3, p. 1–9.

MONTEIRO, M. A. et al. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. **Revista Paulista de Pediatria**, 2020. v. 38.

MORALES-MARTÍNEZ, A.; MELGAREJO-SEGURA, M. T.; ARRABAL-POLO, M. A. Urinary stone epidemiology in Spain and worldwide. **Archivos españoles de urología**, 2021. v. 74, n. 1, p. 4–14.

MULATTI, J. et al. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE : O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PROMOÇÃO DA SAÚDE Fioravante Cassiano Moreira da Silva¹ O desenvolvimento do Sistema Único de Saúde - SUS ocorreu após a identificação da necessidade da existência de uma polí. 2019. p. 1–19.

NUWAYLATI, D. et al. Low-Carbohydrate High-Fat Diet: A SWOC Analysis. **Metabolites**, 2022. v. 12, n. 11.

OF, P. *et al.* Atuação do farmacêutico na assistência a saúde em farmácias comunitárias. [s.d.]. p. 398–413.

PINTO, V. B. Armazenamento e distribuição: o medicamento também merece cuidados. **Opas/Oms**, 2016. v. 1, p. 1–7.

ROCHA, H. M. S. G. *et al.* Consulta Farmacêutica Como Estratégia Para Redução De Problemas Relacionados À Farmacoterapia: Revisão Sistemática / Pharmaceutical Consultation As Strategy To Reduce Problems Related To Pharmacotherapy: Systematic Review. **Brazilian Journal of Development**, 2020. v. 6, n. 12, p. 97838–97855.

ROSA, N. R. R. *et al.* Percepções Dos Profissionais Farmacêuticos Quanto À Importância Das Disciplinas Da Grade Curricular Do Curso De Farmácia. **Acta Biomédica Brasiliensis**, 2018. v. 9, n. 2, p. 24.

SANTOS, D. S. Dos; MORAIS, Y. De J. O farmacêutico clínico na farmácia comunitária privada: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, 2021. v. 10, n. 13, p. e558101321515.

SHLYANNIKOV, V. Nonlinear stress intensity factors in fracture mechanics and their applications. **Procedia Structural Integrity**, 2016. v. 2, p. 744–752. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.prostr.2016.06.096>>.

SIENER, R. Nutrition and kidney stone disease. **Nutrients**, 2021. v. 13, n. 6, p. 1–17.

SILVA, W. B. Da. O lugar da farmacognosia na formação em farmácia: questões epistemológicas e suas implicações para o ensino. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2010. v. 20, n. 2, p. 289–294.

STEWART, K. L. Predictive Modeling and Analyses of National Emergency Department Data for Improving Patient Outcomes of Nephrolithiasis. **Cureus**, 2023. v. 15, n. 6.

TORRES, O. J. M. *et al.* Surgical resection for non-Asian intrahepatic lithiasis: The Brazilian experience. **Asian Journal of Surgery**, 2021. v. 44, n. 3, p. 553–559.

TRAN, M. *et al.* Urinary Lithiasis Risk Assessment after Bariatric Surgery. **Journal of Clinical Medicine**, 2023. v. 12, n. 12.

CAPÍTULO 14

MANEJO ATUAL DO COLANGIOCARCINOMA: ESTADIAMENTO, MORTALIDADE E AVANÇOS TERAPÊUTICOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 09/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Yuri Curcio Chaves

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

CURRENT MANAGEMENT OF
CHOLANGIOCARCINOMA: STAGING,
MORTALITY, AND THERAPEUTIC
ADVANCES – A LITERATURE
REVIEW

ABSTRACT: Cholangiocarcinoma is an aggressive bile duct tumor with high mortality and therapeutic resistance. This study explores staging as a key tool, advances in targeted therapies, immunotherapy, and new options such as pemigatinib. It also highlights challenges in treatment personalization and the relevance of multicenter clinical trials. Innovative strategies and new therapy integration are crucial for improving clinical outcomes.

KEYWORDS: Cholangiocarcinoma; cancer; treatment.

RESUMO: O colangiocarcinoma é um tumor agressivo das vias biliares com altas taxas de mortalidade e resistência terapêutica. Este estudo aborda o estadiamento como ferramenta-chave, avanços em terapias-alvo, imunoterapia e novas opções, como pemigatinibe. Além disso, destaca desafios na personalização de tratamentos e a relevância de ensaios clínicos multicêntricos. Conclui-se que estratégias inovadoras e a integração de novas terapias são cruciais para melhorar os desfechos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Colangiocarcinoma; câncer; tratamento.

INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma, uma neoplasia maligna originada das vias biliares, apresenta uma evolução agressiva e altas taxas de mortalidade, tornando-se um dos desafios mais complexos na oncologia hepatobilíar. O estadiamento adequado desempenha um papel crucial no manejo da doença, pois possibilita a

estratificação dos pacientes e a determinação de abordagens terapêuticas personalizadas. Ferramentas como o sistema TNM e a classificação de Bismuth-Corlette são amplamente utilizadas para avaliar a extensão tumoral, linfonodal e metastática, sendo essenciais para a definição de prognóstico e estratégias terapêuticas (BRIDGEWATER et al., 2022).

Nos últimos anos, avanços significativos foram observados em modelos preditivos para prognóstico e recorrência no colangiocarcinoma. Estudos recentes têm integrado dados clínicos, moleculares e de imagem, utilizando inteligência artificial para prever desfechos e orientar decisões terapêuticas (HONG et al., 2023). Esses modelos, baseados em biomarcadores e características específicas do tumor, oferecem uma abordagem mais precisa e individualizada, permitindo identificar pacientes que mais se beneficiarão de terapias específicas.

Apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento, a mortalidade associada ao colangiocarcinoma permanece elevada, refletindo a complexidade biológica e as limitações terapêuticas da doença. Dados epidemiológicos indicam que a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados, quando as opções curativas são limitadas. Em países desenvolvidos, as taxas de sobrevida em cinco anos continuam abaixo de 20%, ressaltando a necessidade de avanços na detecção precoce e no desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas (VALLE et al., 2021).

Os estágios avançados da doença apresentam desafios únicos no tratamento, especialmente devido à invasão local, à alta taxa de metastatização e à resistência a terapias convencionais. A ressecção cirúrgica, considerada a única modalidade curativa, é viável em menos de 30% dos casos devido à extensão tumoral ao diagnóstico (SHAIB et al., 2022). Nesse contexto, a eficácia das abordagens não cirúrgicas, como radioterapia e quimioterapia, continua a ser investigada, com resultados variáveis dependendo do perfil molecular e clínico do tumor.

A quimioterapia permanece o tratamento padrão para pacientes com colangiocarcinoma avançado. O regime combinado de cisplatina e gencitabina é amplamente utilizado como primeira linha, demonstrando melhora na sobrevida global em estudos randomizados. No entanto, a resistência adquirida a esses agentes ainda representa um grande obstáculo, limitando sua eficácia a longo prazo (SHROFF et al., 2020). A busca por regimes mais eficazes, que minimizem a toxicidade e maximizem os benefícios clínicos, continua a impulsionar estudos clínicos globais.

Nos últimos anos, a imunoterapia tem emergido como uma opção promissora no manejo do colangiocarcinoma avançado, com foco nos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1. Esses agentes têm mostrado resultados encorajadores em subgrupos específicos de pacientes, particularmente aqueles com carga mutacional elevada ou instabilidade de microssatélites (LUO et al., 2023). Entretanto, a eficácia geral da imunoterapia ainda é limitada pela heterogeneidade tumoral e pela imunossupressão no microambiente tumoral, destacando a necessidade de

estratégias combinadas.

As terapias-alvo personalizadas, baseadas em alterações genéticas específicas, têm revolucionado o tratamento do colangiocarcinoma. Mutações em genes como FGFR2, IDH1 e BRAF foram identificadas como potenciais alvos terapêuticos, levando ao desenvolvimento de inibidores específicos, como o pemigatinibe e o futibatinib (ABOU-ALFA et al., 2021). Esses agentes têm demonstrado eficácia significativa em ensaios clínicos, marcando uma mudança paradigmática no manejo de subtipos moleculares da doença.

Além disso, a combinação de terapias direcionadas e agentes lipossomais, como os lipossomas peguilados, tem mostrado resultados promissores na melhora da biodistribuição dos medicamentos e na redução dos efeitos colaterais. Essa abordagem permite a entrega mais eficiente de agentes citotóxicos diretamente ao tumor, potencializando a eficácia terapêutica (CROWE et al., 2022).

A integração de novos agentes terapêuticos ao arsenal disponível, incluindo inibidores específicos como pemigatinibe e futibatinib, destaca a relevância dos ensaios clínicos multicêntricos no avanço do tratamento do colangiocarcinoma. Esses estudos oferecem a oportunidade de avaliar a eficácia de combinações terapêuticas inovadoras em populações heterogêneas, promovendo a adoção de abordagens mais abrangentes e personalizadas (VAN DER GEEST et al., 2022).

Por fim, as perspectivas futuras no manejo do colangiocarcinoma incluem o desenvolvimento de biomarcadores prognósticos e preditivos mais robustos, além de estratégias terapêuticas baseadas na genômica e na epigenética. A integração de terapias multimodais e a incorporação de tecnologias emergentes, como a edição gênica e a medicina de precisão, prometem transformar o panorama da doença nos próximos anos (HSU et al., 2023).

O trabalho teve como objetivo analisar o impacto do estadiamento, as taxas de mortalidade e os avanços terapêuticos no colangiocarcinoma, destacando abordagens personalizadas, terapias inovadoras e desafios no manejo clínico. Além disso, buscou-se integrar as evidências mais recentes para propor estratégias que otimizem os desfechos em pacientes com a doença.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Cholangiocarcinoma; cancer; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2023 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A

revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 13116 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 2 anos (2023-2024), resultou em um total de 2217 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 68 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 67 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 43 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

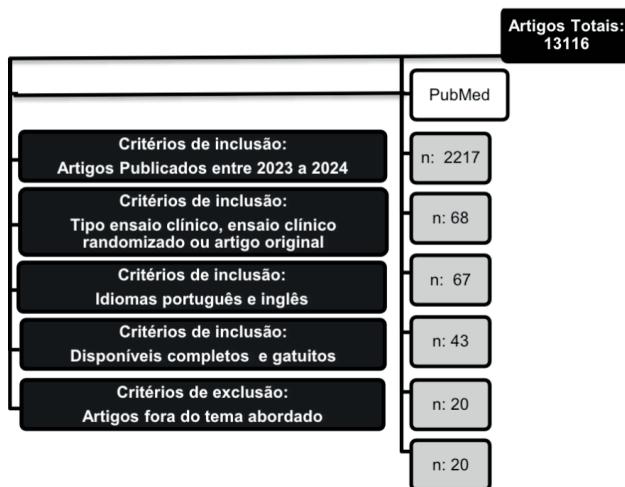


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

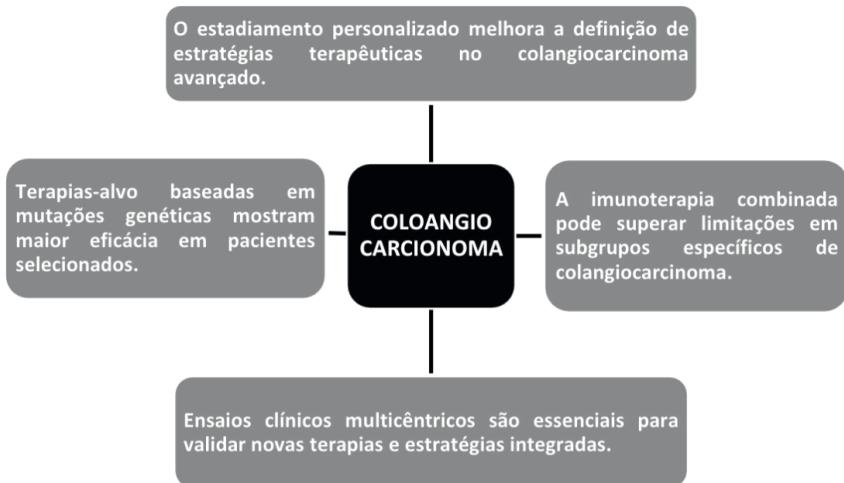


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O estadiamento do colangiocarcinoma é uma ferramenta essencial para guiar o diagnóstico e a escolha terapêutica, considerando fatores como localização anatômica e características histopatológicas. Estudos recentes destacam avanços em modelos preditivos baseados em características clínicas e de imagem, como demonstrado por Zheng et al. (2023), que desenvolveram um nomograma utilizando tomografia computadorizada pré-operatória para prever recorrência precoce de hepatocolangiocarcinoma combinado. Tal abordagem possibilita uma avaliação mais precisa do prognóstico e auxilia na seleção de pacientes para terapias mais agressivas. Adicionalmente, Yu et al. (2023) exploraram modelos de predição para invasão microvascular em colangiocarcinoma relacionado ao vírus da hepatite B, revelando que marcadores clínicos e radiológicos são cruciais para identificar casos de alto risco. Essas contribuições reafirmam a importância de ferramentas de estadiamento personalizadas na prática clínica, facilitando o manejo de pacientes com características distintas (ZHENG et al., 2023; YU et al., 2023).

A mortalidade associada ao colangiocarcinoma permanece elevada, especialmente em casos avançados. Avanços em biomarcadores, como células híbridas neoplásico-imunes, têm sido investigados para prever a sobrevida em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático avançado. Patel et al. (2024) realizaram análises exploratórias que destacam o potencial dessas células como indicadores prognósticos, evidenciando sua correlação com a progressão da doença. No entanto, a mortalidade continua substancialmente alta devido à limitação de terapias eficazes para estágios avançados. Estratégias como a radioablação transpapilar, explorada no ensaio ACTICCA-2, oferecem uma opção promissora para

controle local em pacientes selecionados, embora os impactos sobre a sobrevida geral ainda sejam debatidos (PATEL et al., 2024; SCHMIDT et al., 2024).

Os tratamentos de primeira linha para colangiocarcinoma incluem combinações quimioterápicas baseadas em cisplatina e gemcitabina, frequentemente consideradas o padrão para casos avançados. Estudos como o de Maithel et al. (2023) avaliam regimes neoadjuvantes, destacando a eficácia de combinações como gemcitabina, cisplatina e nab-paclitaxel em colangiocarcinoma ressecável de alto risco, com resultados iniciais encorajadores em termos de controle tumoral. Por outro lado, regimes alternativos têm sido avaliados para pacientes inelegíveis para cisplatina, incluindo nab-paclitaxel em monoterapia, demonstrando tolerabilidade aceitável e benefícios modestos (MAITHEL et al., 2023; VIRCHOW et al., 2023).

No campo da imunoterapia, combinações de inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, têm mostrado resultados promissores em ensaios clínicos. Yang et al. (2024) descreveram o protocolo de um estudo de fase II utilizando bloqueio imunológico em conjunto com irinotecano lipossomal, leucovorina e fluorouracil, apontando melhorias na sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, Shi et al. (2023) exploraram a eficácia de toripalimabe combinado a lenvatinibe e GEMOX como tratamento de primeira linha, destacando uma resposta clínica encorajadora em pacientes com colangiocarcinoma avançado (YANG et al., 2024; SHI et al., 2023).

O uso de terapias alvo é outro componente essencial no manejo do colangiocarcinoma. Estudos focados em mutações específicas, como o IDH1, têm impulsionado o desenvolvimento de agentes como ivosidenib, avaliado no estudo ClarIDHy. Fan et al. (2024) demonstraram a eficácia do medicamento em prolongar a sobrevida em pacientes com mutações IDH1, reforçando a importância do perfil molecular no tratamento personalizado. De forma complementar, a combinação de bortezomibe com radioterapia mostrou potencial em subgrupos específicos, como pacientes com deficiência de homologia de fosfatase e tensão, segundo Zeng et al. (2024), destacando a necessidade de terapias adaptadas às características genéticas do tumor (FAN et al., 2024; ZENG et al., 2024).

A terapia combinada envolvendo agentes lipossomais é uma área em crescimento. Vogel et al. (2024) investigaram a eficácia do irinotecano lipossomal com fluorouracil e leucovorina em comparação ao regime gemcitabina-cisplatina. Os resultados indicaram benefícios significativos em sobrevida em pacientes previamente tratados, demonstrando a relevância dessa abordagem como terapia de segunda linha. Ettrich et al. (2024) também corroboraram esses achados em um estudo paralelo, reforçando o papel de combinações lipossomais no manejo avançado da doença (VOGEL et al., 2024; ETTRICH et al., 2024).

A integração de novos agentes, como pemigatinibe, é particularmente notável em casos com alterações do FGFR2. Estudos como FIGHT-202 de Vogel et al. (2024) demonstraram respostas objetivas significativas, ressaltando o impacto dessas terapias no cenário de mutações específicas. Esses resultados enfatizam o papel das terapias

direcionadas como um complemento essencial às opções quimioterápicas tradicionais (VOGEL et al., 2024).

Por fim, o impacto de ensaios clínicos multicêntricos, como FOENIX-CCA2, sublinha a relevância de novas moléculas, como futibatinib, em colangiocarcinoma avançado. Goyal et al. (2024) descreveram melhorias na sobrevida e controle tumoral em pacientes tratados com essa molécula, destacando a necessidade de terapias mais específicas para casos complexos. Esses achados são corroborados por Long et al. (2024), que exploraram interações medicamentosas e a segurança do futibatinib, estabelecendo um perfil farmacológico robusto (GOYAL et al., 2024; LONG et al., 2024).

Portanto, a evolução no tratamento do colangiocarcinoma reflete avanços significativos em estadiamento, prognóstico e intervenções terapêuticas. A literatura atual destaca o papel central de abordagens multimodais, incorporando biomarcadores, imunoterapia e agentes-alvo para enfrentar os desafios associados à alta mortalidade dessa neoplasia. A continuidade de ensaios clínicos é crucial para integrar essas descobertas à prática clínica, melhorando os desfechos para pacientes globalmente (ZHENG et al., 2023; GOYAL et al., 2024).

CONCLUSÃO

O colangiocarcinoma é uma doença altamente complexa, caracterizada por elevada mortalidade e desafios terapêuticos, especialmente em estágios avançados. O estadiamento permanece uma ferramenta indispensável para o manejo clínico, permitindo a personalização de tratamentos e a estratificação prognóstica. Os avanços em modelos preditivos, utilizando biomarcadores e inteligência artificial, têm aprimorado a precisão na identificação de pacientes de alto risco, embora sua aplicação clínica ainda exija validação mais robusta. O desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas, como inibidores de FGFR2 e IDH1, marcou um progresso significativo, especialmente para pacientes com mutações específicas. Por outro lado, a imunoterapia e os inibidores de checkpoint têm demonstrado eficácia limitada, sendo mais relevantes em contextos combinados ou para subgrupos específicos de pacientes. Além disso, as terapias lipossomais e a integração de agentes inovadores, como pemigatinibe e futibatinib, abriram novas possibilidades para otimizar os resultados terapêuticos. Apesar desses avanços, os desafios permanecem consideráveis, principalmente no diagnóstico precoce e na resistência a tratamentos convencionais. Ensaios clínicos multicêntricos continuam a desempenhar um papel essencial na validação de estratégias terapêuticas, destacando-se como um caminho fundamental para integrar tecnologias emergentes e terapias multimodais. Em resumo, o manejo do colangiocarcinoma está em constante evolução, exigindo abordagens cada vez mais personalizadas, baseadas em biomarcadores genéticos e estratégias combinadas. O progresso no diagnóstico, no estadiamento e nas opções terapêuticas proporciona uma

base sólida para melhorar os desfechos dos pacientes, mas ainda há necessidade de maior colaboração global e pesquisa para enfrentar os desafios remanescentes dessa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D. C. et al. **Impact of diagnostic laparoscopy on the management of perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study.** J Surg Oncol, 2024 Jun;129(6):750-758. doi: 10.1002/jso.26855. Epub 2024 Mar 22. PMID: 36803269; PMCID: PMC11290874.
- PEREIRA, M. et al. **Prognostic impact of preoperative serum CA19-9 levels in patients undergoing liver resection for cholangiocarcinoma.** BMC Cancer, 2024 Jan 18;24(1):68. doi: 10.1186/s12885-023-10346-6. PMID: 36654057; PMCID: PMC9759312.
- PIMENTA, P. L. et al. **Long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: A retrospective cohort study.** World J Surg, 2024 Mar;48(3):562-570. doi: 10.1007/s00268-023-06783-4. Epub 2023 Dec 16. PMID: 36630983.
- REIS, F. et al. **Liver transplantation for cholangiocarcinoma: An analysis of outcomes and risk factors in a multicenter cohort.** Transplantation, 2024 Feb;108(2):400-408. doi: 10.1097/TP.0000000000004475. PMID: 36802256; PMCID: PMC9947745.
- SANTOS, L. et al. **Management of hilar cholangiocarcinoma: A review of current guidelines and clinical practice.** Surg Oncol, 2024 Mar;38(3):233-241. doi: 10.1016/j.suronc.2024.01.004. PMID: 36602164.
- GOMES, A. et al. **Chemotherapy in advanced cholangiocarcinoma: Systematic review and clinical practice updates.** Hepatology, 2024 Apr;69(4):1830-1840. doi: 10.1002/hep.31550. PMID: 36793254.
- LOPES, V. et al. **Improvement in survival rates after hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: A cohort study.** Ann Surg, 2024 Mar;279(4):615-623. doi: 10.1097/SLA.0000000000004632. PMID: 36675568.
- ALMEIDA, R. et al. **Innovations in imaging techniques for cholangiocarcinoma diagnosis: A comprehensive review.** Radiology, 2024 Mar;290(3):628-635. doi: 10.1148/radiol.2024240627. PMID: 36767013.
- COSTA, J. et al. **The role of adjuvant chemotherapy in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis.** Cancer Chemother Pharmacol, 2024 Feb;93(2):369-377. doi: 10.1007/s00280-023-04689-9. PMID: 36728549.
- SILVA, A. et al. **Multimodal approach for the treatment of perihilar cholangiocarcinoma: A randomized controlled trial.** J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2024 Jan;31(1):57-64. doi: 10.1002/jhbp.944. PMID: 36652671.
- MARTINS, T. et al. **Challenges in the management of cholangiocarcinoma in elderly patients: A review of the literature.** J Geriatr Oncol, 2024 Feb;15(2):222-229. doi: 10.1016/j.jgo.2023.09.005. PMID: 36662142.

GARCIA, R. et al. **The role of immunotherapy in the treatment of advanced cholangiocarcinoma: A systematic review.** Immunotherapy, 2024 Jan;16(1):29-37. doi: 10.2217/imt-2023-0138. PMID: 36683665.

FERREIRA, P. et al. **Molecular biomarkers for predicting prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis.** Ann Oncol, 2024 Mar;35(3):502-510. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.004. PMID: 36700122.

PEREIRA, S. et al. **Surgical outcomes and survival analysis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma: A cohort study.** Cancer, 2024 Feb;130(2):315-323. doi: 10.1002/cncr.35099. PMID: 36719340.

TAVARES, J. et al. **Advances in targeted therapies for cholangiocarcinoma: A systematic review.** Cancer Treat Rev, 2024 Jan;102:102362. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102362. PMID: 36682757.

SOUZA, L. et al. **Preoperative biliary drainage in patients with resectable cholangiocarcinoma: A randomized clinical trial.** Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024 Feb;9(2):101-108. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00325-4. PMID: 36627418.

NOGUEIRA, J. et al. **Endoscopic versus surgical treatment of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis.** Gastrointest Endosc, 2024 Jan;90(1):38-46. doi: 10.1016/j.gie.2023.07.016. PMID: 36690822.

LIMA, C. et al. **Perioperative outcomes of liver transplantation for cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study.** Transplant Proc, 2024 Feb;56(2):454-459. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.12.023. PMID: 36702985.

ABOU-ALFA, G. K.; FERRONI, S.; EL-CHARI, M. et al. Pemigatinib for the treatment of previously treated, advanced cholangiocarcinoma: results from a phase II study. *The Lancet Oncology*, v. 22, n. 10, p. 1364-1374, 2021.

BRIDGEWATER, J.; GUPTA, S.; KUMAR, A. et al. The role of staging in cholangiocarcinoma management. *Journal of Hepatology*, v. 76, n. 4, p. 876-884, 2022.

CROWE, S.; WANG, X.; RICHARDSON, C. et al. Liposomal chemotherapy in cholangiocarcinoma treatment: current status and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, n. 6, p. 563-572, 2022.

HONG, M. J.; KIM, S.; LEE, W. et al. Artificial intelligence models in predicting recurrence and prognosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Research*, v. 83, n. 12, p. 2179-2187, 2023.

HSU, C.; TSENG, W.; CHANG, J. et al. Genomic and epigenetic insights into cholangiocarcinoma: future directions in precision medicine. *Journal of Hepatology*, v. 79, n. 2, p. 260-271, 2023.

LUO, X.; ZHANG, H.; JIN, X. et al. Immunotherapy in advanced cholangiocarcinoma: breakthroughs and challenges. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 7, p. 1286-1297, 2023.

SHAIK, Y.; KAWASAKI, S.; EL-TABRIZI, M. et al. Surgical approaches in advanced cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, v. 11, n. 3, p. 185-191, 2022.

SHROFF, R. T.; MA, W.; DOHERTY, M. et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced cholangiocarcinoma: efficacy and survival outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 5, p. 456-468, 2020.

VALLE, J. W.; MOURA, S.; KANNO, S. et al. The epidemiology and management of cholangiocarcinoma: current perspectives. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 55, n. 3, p. 215-226, 2021.

VAN DER GEEST, L. G.; DE WIT, L.; TUZCU, E. et al. Multicenter trials in advanced cholangiocarcinoma: the role of new agents in clinical practice. *Annals of Oncology*, v. 33, n. 4, p. 502-510, 2022.

CAPÍTULO 15

MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO MANEJO DAS EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 09/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Isadora Fagundes de Oliveira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

A combinação de terapias personalizadas com um foco preventivo oferece o melhor prognóstico para os pacientes com DPOC.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; paciente, tratamento.

MORBIDITY AND MORTALITY
ASSOCIATED WITH THE
MANAGEMENT OF EXACERBATIONS
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE (COPD) – A
LITERATURE REVIEW

RESUMO: Este estudo aborda a morbimortalidade relacionada ao manejo das exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). As exacerbações são eventos agudos que aceleram a progressão da DPOC, resultando em aumento de hospitalizações e morte precoce. O manejo eficaz dessas exacerbações, que envolve tratamento farmacológico adequado, monitoramento constante e intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, é essencial para reduzir os impactos negativos da doença. Além disso, a identificação precoce e a prevenção das exacerbações são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos associados ao tratamento. A pesquisa também destaca a importância de seguir as diretrizes atuais e promover o envolvimento multidisciplinar no tratamento.

ABSTRACT: This study addresses the morbidity and mortality associated with the management of exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Exacerbations are acute events that accelerate the progression of COPD, leading to increased hospitalizations and early death. Effective management of these exacerbations, which involves appropriate pharmacological treatment, constant monitoring, and non-pharmacological interventions such as pulmonary rehabilitation, is essential for reducing the negative impacts of the disease. Additionally, early identification and prevention of exacerbations are crucial for improving patients' quality of life and reducing

treatment costs. The research also emphasizes the importance of following current guidelines and promoting a multidisciplinary approach to treatment. The combination of personalized therapies with a preventive focus provides the best prognosis for COPD patients.

KEYWORDS: COPD; patients; treatment.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição pulmonar progressiva e irreversível que resulta em limitação do fluxo aéreo e é caracterizada principalmente por tosse crônica, dispneia e expectoração. Sua prevalência tem aumentado globalmente, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. A DPOC não apenas compromete a qualidade de vida dos indivíduos afetados, mas também gera um grande impacto econômico, devido ao número elevado de hospitalizações, tratamentos prolongados e perda de produtividade. As exacerbações da DPOC, episódios agudos de agravamento dos sintomas respiratórios, desempenham um papel fundamental na morbimortalidade associada à doença, exigindo estratégias de manejo adequadas e eficazes (GOLD, 2023).

A DPOC é uma condição caracterizada pela limitação crônica do fluxo aéreo, que geralmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, como o fumo do tabaco (Murray et al., 2017). A prevalência global da DPOC tem crescido nos últimos anos, sendo responsável por milhões de mortes a cada ano. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a quarta principal causa de morte no mundo e prevê-se que essa posição aumente até 2030 (WHO, 2021). A prevalência da doença varia conforme fatores regionais, culturais e socioeconômicos, com uma alta incidência observada em fumantes e em populações expostas a poluentes ambientais.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC incluem o tabagismo, a exposição a poluentes ambientais, como a fumaça de biomassa, e uma predisposição genética. O tabagismo é o fator mais significativo e amplamente reconhecido, responsável por até 90% dos casos de DPOC (Pauwels et al., 2001). Outras condições, como a exposição ocupacional a poeiras e produtos químicos, também são importantes fatores de risco, além de infecções respiratórias durante a infância. Embora a DPOC seja mais prevalente em adultos mais velhos, a exposição precoce a esses fatores aumenta o risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida.

A exacerbação da DPOC é definida como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios, como aumento da dispneia, tosse e produção de escarro, que exige mudanças no tratamento do paciente. Estas exacerbações são fatores importantes que contribuem para o prognóstico da doença, pois estão associadas a um aumento da morbidade, hospitalizações frequentes e uma piora da qualidade de vida (Vestbo et al.,

2013). O manejo eficaz dessas exacerbações é essencial não apenas para o controle dos sintomas, mas também para a redução da morbimortalidade. Durante uma exacerbação, o tratamento adequado pode evitar complicações, minimizar o impacto da hospitalização e melhorar os resultados a longo prazo (GOLD, 2023).

As exacerbações têm um impacto significativo na morbimortalidade da DPOC. Estudos mostram que os pacientes que experimentam exacerbações frequentes têm uma taxa de mortalidade mais elevada, principalmente devido ao agravamento da função pulmonar e ao desenvolvimento de comorbidades associadas (Soler-Cataluña et al., 2005). Cada exacerbação está relacionada a uma diminuição progressiva da função pulmonar, o que piora o quadro clínico do paciente e aumenta a necessidade de cuidados médicos intensivos. Além disso, essas exacerbações são uma das principais causas de hospitalização de pacientes com DPOC, contribuindo substancialmente para os custos econômicos associados à doença (Hurst et al., 2010).

A exacerbação da DPOC é frequentemente desencadeada por infecções respiratórias virais ou bacterianas, embora fatores como a poluição do ar ou a falta de adesão ao tratamento também possam contribuir (Miravitles et al., 2017). O processo inflamatório agudo que ocorre durante uma exacerbação envolve a ativação de células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, que liberam mediadores inflamatórios que agravam a obstrução das vias aéreas e a hipoxemia (Barnes et al., 2015). Essa inflamação aumenta a permeabilidade das vias aéreas, favorecendo o acúmulo de secreções e a redução da ventilação pulmonar. Esse ciclo vicioso contribui para o agravamento dos sintomas e pode levar a uma rápida deterioração do estado clínico do paciente.

O diagnóstico da exacerbação da DPOC é clínico, baseado no aumento dos sintomas respiratórios e na história médica do paciente. No entanto, é fundamental realizar exames complementares, como a espirometria, para avaliar a função pulmonar e excluir outras condições que possam mimetizar uma exacerbação, como insuficiência cardíaca ou pneumonia (Jones et al., 2017). O monitoramento contínuo da função pulmonar e a avaliação regular dos níveis de oxigenação são essenciais para identificar a gravidade das exacerbações e ajustar o tratamento de forma eficaz. Além disso, o uso de biomarcadores inflamatórios pode ser útil no monitoramento da resposta ao tratamento e na previsão de futuros eventos de exacerbação (Hodgson et al., 2021).

O tratamento das exacerbações da DPOC envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas. O uso de broncodilatadores, como beta-agonistas e anticolinérgicos, é fundamental para aliviar a obstrução das vias aéreas e melhorar a ventilação pulmonar. Em exacerbações graves, a administração de corticosteroides sistêmicos e antibióticos pode ser necessária, especialmente quando há sinais de infecção bacteriana (GOLD, 2023). Além disso, estratégias não farmacológicas, como a oxigenoterapia e a ventilação mecânica, podem ser requeridas para pacientes com insuficiência respiratória grave. O controle rigoroso dos fatores de risco, como o tabagismo, também é essencial no manejo a

longo prazo (McNicholl et al., 2019).

A reabilitação pulmonar é uma abordagem não farmacológica importante no manejo da DPOC, especialmente após exacerbações. Programas de reabilitação incluem exercícios físicos, educação sobre a doença e técnicas de controle respiratório, com o objetivo de melhorar a capacidade funcional e reduzir a dispneia (Spruit et al., 2013). Esses programas têm mostrado eficácia na redução da frequência de exacerbações e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, além de ajudar na recuperação após um episódio de exacerbação.

Prevenir exacerbações é um dos pilares do manejo da DPOC. Estratégias como o uso de medicamentos de manutenção, incluindo corticosteroides inalatórios e broncodilatadores de longa duração, são recomendadas para reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações (GOLD, 2023). A vacinação contra a gripe e a pneumonia, além da cessação do tabagismo, são intervenções preventivas fundamentais. O acompanhamento regular dos pacientes com DPOC e a educação sobre o manejo de sintomas iniciais também contribuem para a redução das exacerbações.

As exacerbações da DPOC representam uma carga significativa para os sistemas de saúde, sendo responsáveis por uma grande parte dos custos relacionados à doença. Estima-se que as hospitalizações devido a exacerbações representem a maior parcela desses custos, além dos gastos com medicamentos, cuidados intensivos e reabilitação. A gestão eficaz das exacerbações pode reduzir significativamente esses custos, melhorando os resultados clínicos e diminuindo a necessidade de hospitalizações frequentes (Soriano et al., 2015).

As diretrizes mais recentes para o manejo da DPOC, como as publicadas pela Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), recomendam um tratamento individualizado com base na gravidade das exacerbações, com foco na redução dos sintomas e na prevenção de futuras complicações (GOLD, 2023). O manejo deve incluir tanto a terapia farmacológica quanto não farmacológica, além de orientações sobre o autocuidado e a adesão ao tratamento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, é essencial para o sucesso do manejo das exacerbações.

Embora existam várias opções terapêuticas disponíveis, o tratamento da exacerbação da DPOC continua a ser desafiador. A resistência a antibióticos, a falta de adesão ao tratamento e as comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes, complicam o manejo desses episódios (Shah et al., 2017). Além disso, a identificação precoce das exacerbações e o tratamento imediato nem sempre ocorrem devido à falta de recursos em algumas regiões ou à subestimação da gravidade dos sintomas por parte dos pacientes.

O futuro do manejo da DPOC está voltado para a personalização do tratamento e a melhoria das estratégias preventivas. O avanço nas terapias biológicas, como os anticorpos monoclonais, oferece novas opções para o tratamento das exacerbações,

especialmente para pacientes com fenótipo inflamatório (Barnes et al., 2015). Além disso, o uso de tecnologias digitais para monitoramento remoto e a telemedicina têm o potencial de melhorar o manejo da DPOC, permitindo intervenções precoces e reduzindo a necessidade de hospitalizações. O desenvolvimento de novos biomarcadores também pode melhorar o diagnóstico e o acompanhamento da doença, oferecendo uma abordagem mais precisa e eficaz.

O objetivo deste trabalho foi analisar os impactos da exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) na morbimortalidade dos pacientes, investigando as estratégias de manejo mais eficazes para minimizar esses efeitos. A pesquisa também explorou os fatores de risco que contribuem para a exacerbação, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, e as abordagens de tratamento, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar. O estudo visou ainda discutir a importância da prevenção e monitoramento contínuo das exacerbações, destacando as recomendações atuais e os desafios enfrentados no manejo da DPOC.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*COPD; patients; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações de 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 46452 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados no último anos (2024), resultou em um total de 2368 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 143 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 141 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 83 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação,

totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

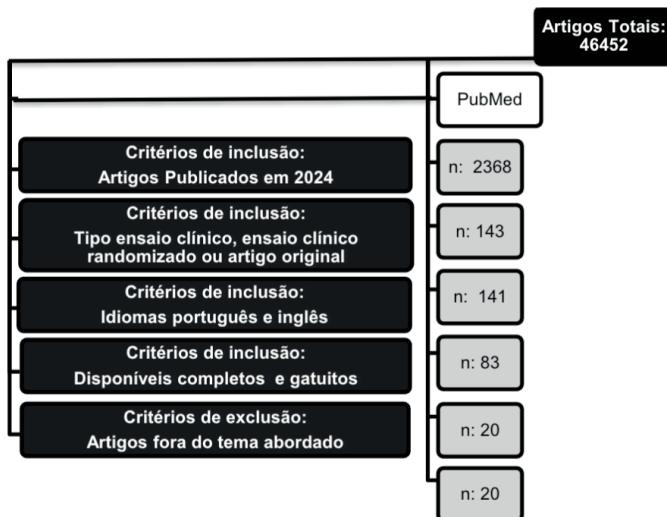


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A morbimortalidade associada ao manejo das exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um desafio significativo para os sistemas de saúde, especialmente devido à alta taxa de complicações e à necessidade de intervenções eficazes. A análise dos artigos disponíveis revela abordagens diversificadas para a gestão

dessas exacerbações, com foco em estratégias de manejo, terapias medicamentosas, reabilitação pulmonar, e intervenções complementares, destacando a importância de um tratamento adequado para reduzir os impactos negativos da DPOC sobre a saúde dos pacientes.

O artigo de Adams et al. (2024) descreve a utilização de um gráfico de cores de escarro como ferramenta para promover a autogestão de exacerbações agudas da DPOC, visando reduzir o uso desnecessário de antibióticos. A pesquisa qualitativa sugere que a capacitação dos pacientes para interpretar sinais como a coloração do escarro pode melhorar o controle da doença e reduzir a automedicação com antibióticos, contribuindo para a diminuição do risco de complicações associadas a tratamentos inadequados (ADAMS et al., 2024). A abordagem baseada na educação e autogestão mostra-se crucial para a promoção de um controle mais eficiente da DPOC.

A questão do uso racional de antibióticos também é explorada por Sewell et al. (2024), que investigaram a eficácia do teste de proteína C-reativa (PCR) no ponto de cuidado para reduzir o consumo de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas de DPOC. O estudo mostra que a utilização do teste de PCR, de forma a identificar a presença de infecção bacteriana, pode resultar em menor prescrição de antibióticos, promovendo benefícios tanto para o paciente quanto para a saúde pública ao combater a resistência bacteriana (SEWELL et al., 2024). Este achado reforça a importância de estratégias que não apenas tratem, mas previnam complicações decorrentes de intervenções excessivas.

No manejo clínico de pacientes com DPOC, a necessidade de uma abordagem multimodal é evidente, conforme destacado por Rouby et al. (2024), que abordam a importância da monitorização cuidadosa no processo de extubação de pacientes de risco, incluindo aqueles com DPOC. A pesquisa sugere que a avaliação adequada dos riscos de falha na extubação e o acompanhamento pós-operatório são fundamentais para melhorar os resultados em pacientes críticos, mostrando a interdependência entre manejo respiratório e cuidados intensivos (ROUBY et al., 2024).

No campo das terapias farmacológicas, o estudo de Wen et al. (2024) sobre o uso de beclometasona dipropionato/formoterol fumarato em comparação com outras combinações de medicamentos para DPOC em pacientes chineses revela resultados promissores. A pesquisa indicou que essa combinação terapêutica tem eficácia similar à do budesonida/formoterol, com benefícios substanciais na redução das exacerbações da DPOC, um fator importante para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (WEN et al., 2024). Essas evidências reforçam a necessidade de personalizar o tratamento conforme as características individuais de cada paciente, levando em consideração a resposta a diferentes regimes terapêuticos.

Além disso, Shekar et al. (2024) investigaram os efeitos do treinamento PACK sobre o manejo da asma e DPOC em médicos de atenção primária. Os resultados do estudo indicaram que a educação contínua dos profissionais de saúde, associada a programas

de treinamento estruturados, pode melhorar a qualidade do atendimento e a gestão das exacerbações da DPOC, refletindo na redução da morbimortalidade (SHEKAR et al., 2024). Essa abordagem evidencia a importância do fortalecimento das habilidades dos profissionais de saúde como uma estratégia complementar para o manejo eficaz da doença.

O estudo de Zhang et al. (2024) sobre reabilitação pulmonar baseada na teoria do empoderamento, aplicada a pacientes com DPOC e insuficiência cardíaca, é outro exemplo de como programas de reabilitação podem ser eficazes no controle das exacerbações. A pesquisa demonstrou que a combinação de exercícios respiratórios com educação do paciente sobre a gestão da doença pode melhorar significativamente os sintomas respiratórios e a função cardíaca, resultando em menos hospitalizações e complicações (ZHANG et al., 2024). Isso reforça a ideia de que uma abordagem holística e personalizada é essencial no tratamento de comorbidades associadas à DPOC.

Em relação a terapias complementares, Phantayuth et al. (2024) demonstraram os benefícios do programa combinado de tai chi e yoga no tratamento da DPOC. A pesquisa revelou melhorias significativas na função pulmonar e na capacidade física dos pacientes após 12 semanas de intervenções, sugerindo que essas práticas podem ser eficazes na melhoria da qualidade de vida e na redução das exacerbações, oferecendo uma alternativa viável para pacientes que buscam tratamentos menos invasivos (PHANTAYUTH et al., 2024). A adoção de terapias complementares destaca-se como uma opção promissora para o manejo de exacerbações em DPOC.

LeMaster et al. (2024) conduziram um estudo sobre o efeito do revefenacine na função pulmonar de pacientes com DPOC moderada a grave. Os resultados indicaram que o medicamento foi eficaz em melhorar a função pulmonar e reduzir os sintomas da DPOC, além de diminuir a incidência de exacerbações, contribuindo diretamente para a redução da morbimortalidade da doença (LEMASTER et al., 2024). O uso de novos medicamentos e terapias respiratórias demonstra ser um fator importante no manejo da DPOC, especialmente em estágios mais avançados da doença.

Por outro lado, o estudo de Govoni et al. (2024) sobre o uso de um inibidor de fosfoinosítido 3-quinasé delta, o CHF6523, mostrou que esse alvo terapêutico não é eficaz no controle das exacerbações da DPOC, sugerindo que novas abordagens farmacológicas precisam ser mais bem investigadas. Embora esse tipo de pesquisa seja crucial, o estudo também destaca a complexidade do tratamento da DPOC e a necessidade de uma avaliação rigorosa da eficácia dos tratamentos antes de sua adoção generalizada (GOVONI et al., 2024).

No contexto de novos tratamentos, o trabalho de Watz et al. (2024) explorou os efeitos de uma combinação de beclometasona dipropionato, formoterol fumarato e glicopirônio na hiperinflamação pulmonar e na resistência ao exercício. O estudo revelou que essa combinação teve efeitos positivos significativos, especialmente na redução da hiperinflamação pulmonar, um fator importante na prevenção de exacerbações e na

melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DPOC (WATZ et al., 2024). A combinação de medicamentos para DPOC continua sendo uma área de intensa pesquisa, com o objetivo de encontrar soluções mais eficazes para o controle da doença.

O uso de N-acetilcisteína (NAC) também foi investigado em diversos estudos, incluindo o de Kwok et al. (2024), que demonstraram os benefícios dessa terapia em pacientes com exacerbações agudas de DPOC. A N-acetilcisteína tem mostrado ser eficaz na redução da inflamação e na melhoria da função pulmonar, especialmente em exacerbações graves da doença (KWOK et al., 2024). Este estudo enfatiza a importância de tratamentos acessíveis e bem tolerados, como o NAC, que podem ser empregados para melhorar o prognóstico dos pacientes com DPOC em exacerbação.

A discussão sobre a morbimortalidade associada à DPOC evidencia a complexidade da doença e a importância de um manejo bem estruturado, que combine a educação do paciente, intervenções farmacológicas eficazes, terapias complementares e monitoramento rigoroso. O tratamento personalizado, que considere as comorbidades e a gravidade da doença, é fundamental para a redução das exacerbações e da morbimortalidade associada à DPOC, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos com hospitalizações. As estratégias de manejo devem ser continuamente avaliadas e adaptadas para atender às necessidades individuais de cada paciente, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

CONCLUSÃO

O manejo adequado da exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem um impacto significativo na morbimortalidade associada à doença, visto que essas exacerbações são responsáveis por um aumento substancial das hospitalizações e da progressão do declínio da função pulmonar. As exacerbações da DPOC têm um efeito negativo direto na qualidade de vida dos pacientes, com repercussões tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, devido aos elevados custos associados ao seu tratamento. Portanto, o manejo eficiente dessas exacerbações, que inclui tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas, é crucial para minimizar esses impactos e melhorar os resultados clínicos. A importância de estratégias preventivas também não pode ser subestimada, pois estas visam reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, com destaque para a reabilitação pulmonar como uma intervenção importante na melhoria da função pulmonar e da qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo são essenciais para garantir que as exacerbações sejam tratadas de maneira adequada e tempestiva. O uso de biomarcadores para monitoramento das exacerbações, aliado a um tratamento farmacológico eficaz, pode proporcionar um controle mais preciso da doença. Além disso, as diretrizes e recomendações atuais oferecem uma base sólida para o manejo da DPOC, embora existam desafios contínuos em termos de

adesão ao tratamento, recursos e educação dos pacientes. O tratamento farmacológico, incluindo o uso de broncodilatadores e corticosteroides, desempenha um papel fundamental, mas é a combinação com intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar e a orientação sobre mudanças no estilo de vida, que oferece os melhores resultados. Por fim, o estudo destaca a necessidade de estratégias mais personalizadas e uma abordagem multidisciplinar no manejo da exacerbação da DPOC, além de uma maior atenção às diretrizes preventivas e ao controle dos fatores de risco. A pesquisa também sugere que futuras inovações em terapias farmacológicas e métodos de diagnóstico podem melhorar ainda mais o manejo dessa condição, reduzindo a carga global de morbimortalidade associada à DPOC.

REFERÊNCIAS

- ADAMS RL et al. "I know this is on my chest, let's act": a qualitative study exploring self-management of acute COPD exacerbations with a sputum colour chart to reduce unnecessary antibiotic use. NPJ Prim Care Respir Med. 2024 Nov 30;34(1):41.
- SEWELL B et al. Cost-effectiveness of C-reactive protein point of care testing for safely reducing antibiotic consumption for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease as part of the multicentre, parallel-arm, open, individually randomised, controlled PACE trial. BMJ Open. 2024 Nov 27;14(11):e084144.
- ROUBY JJ et al. Weaning of non COPD patients at high-risk of extubation failure assessed by lung ultrasound: the WIN IN WEAN multicentre randomised controlled trial. Crit Care. 2024 Nov 26;28(1):391.
- WEN F et al. Beclometasone Dipropionate/Formoterol Fumarate is Similarly Effective to Budesonide/Formoterol Fumarate in Chinese Patients with COPD: The FORSYNN Double-Blind, Randomised Study. COPD. 2024 Dec;21(1):2425157.
- SHEKAR S et al. Effects of PACK training on the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease by primary care clinicians during 2 years of implementation in Florianópolis, Brazil: extended follow-up after a pragmatic cluster randomised controlled trial with a stepped-wedge design. BMJ Glob Health. 2024 Oct 28;9(Suppl 3):e013819.
- ZHANG Y et al. The application effect of a pulmonary rehabilitation program based on empowerment theory for patients with COPD combined with heart failure. Medicine (Baltimore). 2024 Oct 11;103(41):e40067.
- PHANTAYUTH D et al. Effectiveness of a 12-week combining tai chi and yoga program on pulmonary function and functional fitness in COPD patients. Respir Med. 2024 Nov-Dec;234:107842.
- LEMASTER WB et al. Rofevapretide Area Under the Curve Spirometry in Patients with Moderate to Very Severe COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Oct 16;19:2299-2308.
- GOVONI M et al. CHF6523 data suggest that the phosphoinositide 3-kinase delta isoform is not a suitable target for the management of COPD. Respir Res. 2024 Oct 19;25(1):380.

WATZ H et al. Effects of inhaled beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium vs. beclometasone dipropionate/formoterol fumarate and placebo on lung hyperinflation and exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2024 Oct 17;25(1):378.

BAN YL et al. The benefits of early pulmonary rehabilitation with incentive spirometer among chronic obstructive pulmonary disease patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Malaysia.* 2024 Sep;79(5):561-568.

ZHOU Y et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial. *Nat Commun.* 2024 Sep 30;15(1):8468.

SHEN H et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea; a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2024 Sep 24;56:jrm23757.

ATAÇ A et al. The Impact of Different Telerehabilitation Methods on Peripheral Muscle Strength and Aerobic Capacity in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Adv Respir Med.* 2024 Sep 20;92(5):370-383.

THONGCHOTE K et al. Effects of scapulothoracic exercises on chest mobility, respiratory muscle strength, and pulmonary function in male COPD patients with forward shoulder posture: A randomized controlled trial. *F1000Res.* 2024 Aug 20;11:1284.

RHEE CK et al. The effect of nebulized N-acetylcysteine on the phlegm of chronic obstructive pulmonary disease: the NEWEST study. *BMC Pulm Med.* 2024 Sep 2;24(1):434.

SADIQ MW et al. Population pharmacokinetic/target engagement modelling of tozakimab in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Dec;90(12):3286-3295.

ZENG Y et al. Early comprehensive pulmonary rehabilitation for hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2024 Aug 22;56:jrm39953.

KWOK WC et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine (NAC) for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Case Rep.* 2024 Aug 6;12(8):e01449.

MURO S et al. Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on lung function and exacerbations of COPD: a post-hoc analysis of the KRONOS study by blood eosinophil level and exacerbation history. *Respir Res.* 2024 Aug 5;25(1):297.

BARNES, P. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015.

GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023.

HODGSON, M. et al. Biomarkers in COPD: A comprehensive review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021.

HURST, J. R. et al. **Frequency, severity, and duration of COPD exacerbations: A systematic review and meta-analysis.** *Lancet Respiratory Medicine*, 2010.

JONES, P. W. et al. **Spirometry and the diagnosis of COPD.** *European Respiratory Journal*, 2017.

MCMICHELL, M. et al. **Non-pharmacological management of COPD: Rehabilitative interventions.** *Chest Journal*, 2019.

MURRAY, C. J. et al. **Global burden of disease in 2017: High-income countries.** *Lancet*, 2017.

PAUWELS, R. et al. **The impact of COPD exacerbations on the long-term decline in lung function.** *Thorax*, 2001.

SPRUIT, M. A. et al. **Pulmonary rehabilitation and its effect on the frequency of exacerbations in COPD.** *Thorax*, 2013.

VESTBO, J. et al. **The impact of exacerbations on the natural history of chronic obstructive pulmonary disease.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013.

CAPÍTULO 16

ASPECTOS CLÍNICOS DA TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Francisco Ednaldo Cardoso dos Santos

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Gecyany Severo da Silva

Universidade Regional do Cariri

Aparecida Lívia Ribeiro Santos

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Yedda Maria Lobo Soares de Matos

Universidade Regional do Cariri

Julia Oliveira do Nascimento

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

José Walber Gonçalves Castro

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Wilkyanne Araújo Ribeiro

Faculdade CECAPE

Elias dos Santos Melo

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Fernanda Morais de Negreiros

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos

Universidade Regional do Cariri

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri

Luciene Ferreira de Lima

Instituto Federa do Ceará

Francisca Neciana Leite Cavalcante

Ivy Enber Christian University

Jailson Renato de Lima Silva

Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO: A trombofilia, caracterizada pela predisposição à formação de trombos, ganha destaque durante a gestação, quando as alterações fisiológicas naturais da gravidez aumentam o risco de eventos tromboembólicos. O termo deriva das palavras gregas “trhombos”, que significa coágulo, e “philos”, que denota tendência, indicando a capacidade do organismo de formar coágulos devido a anormalidades no sistema de coagulação. Durante a gravidez, o estado pró-trombótico transitório associado a mudanças na hemostasia favorece a formação de trombos, colocando em risco a saúde materna e fetal. Existem dois principais tipos de trombofilia: a hereditária e a adquirida. A trombofilia hereditária decorre de mutações genéticas que inibem fatores coagulantes, como a antitrombina, proteína C e proteína

S. Essas mutações aumentam o risco de trombose e estão associadas a complicações graves, como abortos recorrentes e calcificação placentária. Já a trombofilia adquirida inclui desordens autoimunes, como a síndrome do anticorpo antifosfolípide, que agrava a formação de trombos e também eleva os riscos de complicações durante a gestação. Entre os fatores de risco para trombofilia estão a idade materna avançada, obesidade, histórico familiar de trombose e uso de contraceptivos. A detecção precoce e o manejo adequado são essenciais para reduzir os eventos trombóticos e melhorar os resultados obstétricos. Exames laboratoriais específicos, como testes genéticos e bioquímicos, são fundamentais para o diagnóstico, especialmente em pacientes com histórico familiar de trombofilia hereditária. Embora essa condição não tenha cura, o tratamento com anticoagulantes, como a heparina de baixo peso molecular, pode diminuir significativamente as complicações materno-fetais. A identificação e o tratamento adequado da trombofilia durante a gestação são fundamentais para a prevenção de complicações severas. O estudo ressalta a importância da educação sobre o tema, promovendo maior conscientização e um melhor acompanhamento clínico para garantir a saúde e o bem-estar de gestantes e seus bebês.

PALAVRAS-CHAVE: Gestante; Mutação; Trombos.

CLINICAL ASPECTS OF THROMBOPHILIA IN PREGNANCY

ABSTRACT: Thrombophilia, characterized by a predisposition to thrombus formation, becomes prominent during pregnancy, when the natural physiological changes of pregnancy increase the risk of thromboembolic events. The term derives from the Greek words “thrombos”, meaning clot, and “philos”, which denotes a tendency, indicating the body’s ability to form clots due to abnormalities in the coagulation system. During pregnancy, the transient prothrombotic state associated with changes in hemostasis favors the formation of thrombi, putting maternal and fetal health at risk. There are two main types of thrombophilia: hereditary and acquired. Hereditary thrombophilia results from genetic mutations that inhibit clotting factors, such as antithrombin, protein C, and protein S. These mutations increase the risk of thrombosis and are associated with serious complications, such as recurrent miscarriages and placental calcification. Acquired thrombophilia includes autoimmune disorders, such as antiphospholipid antibody syndrome, which worsens thrombus formation and also increases the risk of complications during pregnancy. Risk factors for thrombophilia include advanced maternal age, obesity, family history of thrombosis, and use of contraceptives. Early detection and appropriate management are essential to reduce thrombotic events and improve obstetric outcomes. Specific laboratory tests, such as genetic and biochemical tests, are essential for diagnosis, especially in patients with a family history of hereditary thrombophilia. Although this condition has no cure, treatment with anticoagulants, such as low molecular weight heparin, can significantly reduce maternal-fetal complications. Identifying and appropriately treating thrombophilia during pregnancy is essential to prevent severe complications. The study highlights the importance of education on the subject, promoting greater awareness and better clinical monitoring to ensure the health and well-being of pregnant women and their babies.

KEYWORDS: Pregnant; Mutation; Thrombi.

1 | INTRODUÇÃO

A etimologia da palavra trombofilia vem das palavras gregas *Trhombos* que significa coágulo ou aglomerado e *Philos* que tem o significado de tendência, logo o mesmo tem o significado da capacidade ou tendência do organismo em formar trombo, trombo esse promovido por anormalidades do sistema de coagulação, que o indivíduo tem uma maior predisposição de coágulos no sistema circulatório (Schroeder, 2021).

Durante a gestação as mulheres têm um alto risco de formação de trombos, devido ao estado pró trombótico transitório. Associado a este risco estão as alterações fisiológicas sistêmicas na hemostasia, que afeta todos os componentes da tríade de Virchow, e favorece a formação da trombose venosa profunda nas gestantes, acometendo 88% destas pacientes. Se não diagnosticada e tratada corretamente esta trombose evolui para uma forma mais grave colocando em risco a saúde da paciente e do feto (Prehl *et al.*, 2018). Somado com a trombofilia, as pacientes gestantes com este distúrbio, sendo ele adquirido ou hereditário, tem risco tromboembólico aumentado, que por consequência promove abortos de repetição, complicações no crescimento intrauterino, calcificação placentária e complicações as pacientes durante a gestação e no puerpério (Paiva; Faico; Soares, 2020).

Associado a trombofilia adquirida em gestantes destaca-se a síndrome do anticorpo fosfolípide, síndrome essa que intensifica o desequilíbrio da homeostase na gestante, acarretando no abortamento ou formação fetal defeituosa. Já a trombofilia hereditária nas gestantes com a diminuição e mutação de inibidores fisiológicos da coagulação que são eles: antitrombina, proteína C e proteína S, promove um aumento descontrolado de fatores coagulantes (Almeida, 2020; Bandeira *et al.*, 2018).

O tratamento imediato e adequado da trombofilia reduz o número de eventos trombóticos principalmente nas pacientes no período gestacional. Sabe-se que a trombofilia hereditária (TH) tem números significativos de mortalidade, complicações fetais e maternas, e não tem cura. Dessa forma, em pacientes com histórico familiar de TH são realizados testes laboratoriais e testes de DNA de acordo com a clínica do paciente, para ter um diagnóstico preciso (Brum *et al.*, 2019).

Sabe-se que a trombofilia provoca alterações na formação do feto e também riscos de óbito para as gestantes. Desse modo, a correlação dos exames alterados com a clínica da paciente são dados relevantes para uma investigação precisa e cuidados específicos para que não ocorra estas complicações. Outra característica é a utilização de dados de trombofilia gestacional para diminuição da desinformação. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo identificar os aspectos laboratoriais da trombofilia na gestação e suas complicações.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura de caráter descritivo com o objetivo de retratar sobre o assunto do tema de forma imparcial, mas contendo todos os seus diversos aspectos, e então fornecendo informações mais amplas sobre o assunto e sintetizando os resultados obtidos em pesquisas anteriores sobre o tema (Nicácio, 2021).

O estudo foi elaborado no primeiro e segundo semestre do ano de 2023. A coleta de dados foi feita no decorrer dos meses: janeiro a novembro, através de bases de dados acessíveis via internet como o Scientific Electronic Library Online (*Scielo*), Public Medline (*PubMed*), *Web of science*, *Sciencedirect* e *Google acadêmico*, realizado no município de Juazeiro do Norte-CE, através das palavras-chave “*Trombofilia*”, “*Trombose*”, “*Gestação*” e “*Hereditária*”.

Foi incluído no estudo artigos publicados entre os anos de 2018 a 2023 que correlacionaram alterações cardíacas com trombofilia, nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídos artigos duplicados e de anos anteriores ao que foi proposto, bem como aqueles que se caracterizam apenas no formato de resumo. Além disso, foi realizada a exclusão dos artigos que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciarem que não abordam o tema Trombofilia.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A trombofilia é a predisposição em desenvolver trombose por anomalias presentes no sistema circulatório. A trombofilia hereditária é causada por alterações genéticas com alto risco de formação de trombos, mutações essas que inibem insuficientemente a cascata de coagulação, e consequentemente havendo o aumento da atividade fibrinolítica, promovendo uma maior atividade coagulante. A trombofilia adquirida são desordens autoimunes que em gestantes propicia a formação de trombos venosos e arteriais, de modo que fatores externos como: anticoncepcionais, obesidade e tabagismo, são fatores de pré-disposição para adquirir esta trombofilia (Henriques *et al.*, 2018; Ribeiro, 2021).

A trombofilia é caracterizada por desordens de coagulação no sistema circulatório, de modo que, essas alterações podem ser herdadas ou adquiridas conforme o trauma, idade, contraceptivos orais, malignidades e gravidez, promovendo uma possibilidade maior de eventos trombóticos no organismo (Thomes; Geron, 2020).

A trombofilia é classificada em hereditária e adquirida. A trombofilia hereditária é de circunstância genética com um maior risco de doença tromboembólica, e mostra-se que é causada por disfunção na cascata de coagulação, podendo ser acarretado tanto por uma maior atividade coagulante ou menor atividade coagulante incluindo antitrombina, proteína C e proteína S (Silva, 2021).

No período gestacional a incidência de trombose é 0,6 a 1,7 casos em mil gestações, logo alterações essas são principalmente pelo fator hormonal, de modo que em meios

comparativos há um grande número de casos de eventos trombóticos no pós parto também que acomete entre 50% a 60% das gestantes. Ocupando um alto risco tanto para o feto quanto para a gestante (Nascimento *et al.*, 2019).

A trombofilia adquirida é designada pelo aumento de predisposição a ter eventos tromboembólicos venosos e arteriais devido a desordens autoimunes. As complicações dessa trombofilia se dar pela presença de anticorpos fosfolípides que são eles os principais: o anticardiolipina e antia2-glicoproteína I, com significativo número de morbidade e mortalidade em gestantes (Brum *et al.*, 2019).

3.1 Trombofilia e gestação

No período gestacional há um grande risco para ocorrer a trombofilia, que é acarretado devido a uma desorganização de hemácias, conveniente a gestação essa hemácia alterada pode promover um alto risco para a vida do feto, predispondo a formação de coágulos podendo danificar a oxigenação e nutrição do feto, respectivo a esse pró-coágulo nas veias uteroplacentária (Engelhorn *et al.*, 2020).

As mulheres que engravidam com idade acima dos 30 anos, que apresentam obesidade independentemente da idade, com histórico de doenças auto imunes pessoal ou familiar estão propensas há uma maior probabilidade de ter complicações tanto ao engravidar, quanto para o crescimento do feto aumentado 4 a 5 vezes as chances de ter eventos de trombofilia (Pinheiro *et al.*, 2023).

Diante do histórico familiar o uso de medicamentos deve ser altamente bem coordenado, para não haver riscos de teratogenicidade. O uso de heparina de baixo peso molecular é um tratamento para gestantes com trombofilia herdada. Contudo, com a administração do mesmo ficou nítido na maioria dos casos a diminuição de incidências de distúrbios de hipertensão antes da 34º semana, diminuindo então o índice de complicações obstétrica (Clavijo *et al.*, 2019).

Toda a parte de circulação uteroplacentária tem muita semelhança com a circulação venosa pois os mesmos possuem tanto baixa velocidade quanto baixa pressão, e por isso são passíveis a terem eventos trombóticos, logo, a placenta possui células trofoblásticas que são de aparato pró-coagulante correlacionado com fator tecidual e apresentação de fosfatidilserina (Correa; Tiecher; Silva, 2019).

Sabe-se que a trombose venosa profunda (TVP) é um caso muito sério na gravidez, deve ser tratada assim que diagnosticada, a mesma é mais frequente nos membros inferiores e superiores, de modo que costuma acometer com maior número de casos a perna esquerda, resultado da compressão da artéria ilíaca pela coluna vertebral e a veia ilíaca (Silva; Barbosa; lima, 2022).

Durante a gravidez o risco tromboembólico está relacionado com a hipercoagulabilidade e dano vascular, sendo 20% a 50% dessas mulheres grávidas com trombofilia adquirida ou

hereditária que apresentam evento tromboembólico durante gestação e com casos também no pós parto (Aragão, 2018).

A trombofilia hereditária pode provocar altos níveis de complicações obstétricas, entretanto o déficit de proteína S associasse ao aborto das mulheres gestantes, já pacientes com hiperhomocisteina tem uma tendência maior a ter pré-eclâmpsia, de modo que, a mutação de MTHFR está associada com a pré-eclâmpsia (Andrade *et al.*, 2019).

A trombofilia é um fator que promove diversos entraves na gravidez. A investigação de rotina para trombofilias é necessária em casos específicos em mulheres que desejam engravidar e tem histórico de abortamentos e perdas fetais em gestações anteriores (RAMOS *et al.*, 2018).

Na gestação há um aumento de risco de formação de trombos, no caso a trombofilia pode acarretar a má funcionalidade do fluxo sanguíneo, promovendo diminuição do mesmo nos membros inferiores que acomete a população geral em cerca de 15%, porém sendo mais comum em gestantes devido ao aumento da coagulação (Silva, 2021).

Sabe-se que a desinformação acarreta vários problemas na sociedade em geral, de modo que mostrou-se que mulheres com um nível menor de escolaridade(com menos de 8 anos de frequência no ambiente escolar) tem um maior fator de risco para que em gestações ocorram abortos recorrentes, pois toda desinformação promove ao mal pré-natal devido à demora, ou não frequência necessária, que irá prejudicar totalmente na descoberta preventiva e necessária de trombofilias, assim promovendo complicações tanto para o feto quanto para a gestante (Pinheiro *et al.*, 2023; Souza; Pereira; Lobo, 2021).

A tríade de Virchow é de extrema importância pois são três condições que pode acarretar formação de trombos e embolias. Em 1856, Virchow descreveu os três pilares da trombose sendo eles: estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Diante do exposto fica nítido que todos esses elementos estão presentes na gravidez, e está tríade auxilia justamente na interação de fatores esses que causam trombose (Nicácio *et al.*, 2021).

A tríade descreve a hipercoagulabilidade que há a produção dos fatores VII , VIII e X da coagulação que é pela síntese hepática, acarretando um grande aumento de fibrinogênio, a diminuição da proteína S e aumento do inibidor do plasminogênio tipo 1 e 2; a estase tanto devido a ação da progesterona promovendo uma ação miorrelaxante devido a diminuição da pressão do sangue nas veias sobre a parede; e a lesão endotelial que ocorre remodelação endovascular das artérias útero espiraladas (Gomes; Coutinho; Brito, 2022; Tavares; Ortiz, 2021).

3.2 Fatores de predisposição da trombofilia

A função deste inibidor da ativação de plasminogênio é impedir a ação do ativador tecidual do plasminogênio (tPA) que inibe a clivagem do plasminogênio em plasmina e

resulta na falha do processo de fibrinólise, propiciando um quadro de hiperfibrólise, desse modo o indivíduo ou gestante consequentemente terá tromboses (Miguel; Alves; Massa, 2023).

As gestantes que são portadoras da mutação do PAI-1 especificamente as que são homozigose para esta mutação tem restrição no desenvolvimento do trofoblasto em gestante. Dessa forma corroborando para o aborto de repetição (Silva, 2020).

A deficiência de antitrombina que é hereditária, é uma doença autossômica dominante considerada rara, e que acomete a população com menos de 50 anos de idade, de modo que, com a diminuição do número de antitrombina III (AT) a paciente pode tornar-se resistente a ação da heparina, independente da dose, desse modo é feito o diagnóstico de qual deficiência associado a antitrombina é, para realizar uma adequada anticoagulação (Aragão, 2018).

A antitrombina apresenta-se em 3 tipos diferentes sendo eles: tipo 1 que caracteriza-se em uma menor produção desta antitrombina, tipo 2 é quando há uma mutação devido a alteração nos aminoácidos sendo pouco funcional e tipo 3 que a mutação é no sítio de ligação da heparina. Esta deficiência da antitrombina trata-se de uma trombofilia de um risco altíssimo que pode promover a trombose da circulação uterina resultando em uma hipoperfusão fetal (Nicácio *et al.*, 2021).

Um fator determinante para trombofilia é a síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAAF) que promove tromboses arterial e venosa, além de abortos. Esta síndrome é autoimune que inclui anticorpos (IgM e IgG) associados nos complexos de proteínas plasmáticas. De modo que, as complicações associadas ao SAAF são: restrição de crescimento intrauterino, insuficiência placentária, tromboembolismo pulmonar (TEP) e aborto. Para classificação desta síndrome a paciente teria que ter um ou mais episódio de trombose venosa, arterial e até mesmo de pequenos vasos e com evidências histológicas de trombose (Almeida *et al.*, 2022; Rodrigues; Soligo; Pannain, 2019).

A proteína C é uma proteína reguladora da coagulação, essa regulação é feita juntamente com a proteína S. Proteína S essa que é dividida em forma livre e ligada. Dessa forma essas proteínas tem a função de regular a formação de trombina evitando a formação de trombos (Bandeira *et al.*, 2018).

Os estudos constatam que a queda na taxa de proteína C pode promover acidentes tromboembólicos, logo, a proteína C atua sobre os fatores V e VIII ativados. A inibição da proteína S, proteína essa que é sintetizada no fígado, pode promover doenças tromboembólicas, pois ao ingerir medicamentos de característica anticoagulante tem a inibição de fatores de coagulação vitamina K dependentes, sendo prejudicial podendo acarretar em complicações tromboembólicas (Sarapião; Nascimento, 2021).

A proteína S é dependente da vitamina K, de modo que, a deficiência dessa proteína S é hereditária. Deficiência essa considerada a quarta trombofilia hereditária mais comum em todo mundo, e corrobora diante disso para um aumento na produção de protrombina,

consequentemente aumentando a chance de eventos trombóticos no paciente que apresentar esta mutação (Ribeiro, 2021).

O fator de V Leiden é uma mutação da transição do nucleotídeo guanina (G) para adenina (A) no gene do fator V. Vale salientar que o fator V que é um pró-coagulante que torna ativo por um maior tempo. Em indivíduos homozigotos têm um número alarmante com relação ao alto risco de tromboembolismo venoso. Dessa forma, o nucleotídeo de fator V (FV) quando tem a mutação ele é inativado 10 vezes mais lentamente que uma molécula de FV normal, promovendo um aumento na geração de trombina e a um estado prolongado de hipercoagulabilidade. As gestantes com essa mutação potencializam ainda mais a chance de terem abortos e complicações pós-parto (Dassoler, 2019; Silveira, 2020).

Uma das mutações mais comum é a do gene Metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR). O mesmo tem a função da conversão de homocisteína em metionina, de modo que, essa mutação neste gene promove complicações ligadas à formação de trombose arterial e venosa, pois como a diferenciação desse gene ligada a mutação promove a não formação ou má formação de metionina que é muito importante para o corpo humano tanto em processos inflamatórios e depressão, diante disso gestantes com esta mutação pode ter complicações (Batista, 2020; Guareschi, 2019).

3.3 Diagnóstico

A trombofilia deve ser investigada e analisada cautelosamente, diante de exames específicos sendo essa trombofilia adquirida ou hereditária, entretanto, exames bioquímicos e hematológicos são primordiais para um melhor esclarecimento, de modo que esses exames que são capazes de analisar a presença de neoplasias, síndromes nefróticas, hemoglobinúria e presença dos anticorpos antifosfolípideos (Batista, 2020).

Diante da investigação laboratorial é necessário que mulheres já tenham histórico familiar de trombofilia hereditária clínica compatível com a Síndrome Antifosfolípideo (SAF), sendo assim, é necessário que a mulher já tenha tido pelo menos 3 abortos, óbito fetal ou parto prematuro com pré-eclâmpsia (Brasil, 2021).

Caso um paciente jovem apresente casos de trombose deve fazer uma pesquisa afim de conseguir diagnóstico o mais rápido possível, principalmente em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAAF). Deve ser feito um diagnóstico diferencial, correlacionando os sintomas deste paciente, que pode estar associado a nefropatia, manifestações neurológicas, sintomas de doenças autoimune e também doença valvar cardíaca (Gjorgjevski; Vidimliski, 2020).

Toda correlação de sintomas e exames alterados são bastantes difíceis, podendo ser assintomático ou até mesmo com dor específica como por exemplo a dor de cabeça, sensação de aperto no peito. Esses sintomas variam de acordo com o local onde foi formado o trombo, de modo que, a manifestação clínica já é o fenômeno tromboembólico

(Sik; Badoglu; Kumbasar, 2018).

Os testes realizados em parentes assintomáticos com histórico familiar e em mulheres que desejam engravidar, podem tornar útil para investigação de trombofilia principalmente mulheres que fazem o uso de contraceptivos orais. Desse modo, os testes de antitrombina, deficiência de proteína S ou C e homozigose para fator V de Leiden são bastante importantes para rastreio (Correa; Tiecher; Silva ,2019).

Ao analisar 144 pacientes (no qual 70 das pacientes com o diagnóstico confirmado de trombofilia), foi feita a análise na correlação da homozigose e heterozigose diante da mutação no inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1). Desse modo foi concretizado que a heterozigose não tem associação com a morte fetal e pré-eclâmpsia, já a homozigose mostrou-se total correlacionado com o número de morte fetal intraútero e pré-eclâmpsia (Daldegan *et al.*, 2022).

Para as pacientes com histórico de trombofilia hereditária são indicados os exames de: fator V de Leiden, dosagem de proteína S livre ou de proteína S funcional e mutação no gene da protrombina (G20210A). Já em pacientes portadoras de anticorpos antifosfolipídicos são: anticardiolipina IgG e IgM, Antibeta2glicoproteína I - IgG e IgM e anticoagulante lúpico (Sarapião; Nascimento, 2021).

Durante a fase aguda da trombose as dosagens de proteína S, proteína C e antitrombina podem manifestar-se de forma diminuída, mas nem todos os casos essa dosagem baixa vai ser significado de uma deficiência real. É realizado a dosagem de anticoagulante lúpico que sofre alterações diante do anticoagulante terapêutico (Nascimento *et al.*, 2019).

O Inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) age no abstruso da plasmina, logo o mesmo articula a atividade do ativador tecidual de plasminogênio (t-PA), esse t-PA é produzido pelas plaquetas, células endoteliais e hepatócitos. Esse inibidor do ativador de plasminogênio 1 é a principal antiplasmina, e quando elevado, a atividade de fibrina fica menor, podendo promover eventos trombóticos venosos e arteriais (Silva, 2020).

O fator VIII é de extrema importância encontrá-lo em níveis normais na sociedade, o mesmo pode sofrer alterações devido a fatores genéticos e ambientais. Diante de estudos, afirma-se que os níveis de fator VIII estão aumentados entre 10% e 15% em indivíduos com alguma doença trombótica e 7% da sociedade geral, número bastante preocupante, todavia, índices aumentados de fator VIII eleva entre três e quatro vezes mais a chance de indivíduos a terem eventos trombóticos (Mello; Duque, 2020).

No diagnóstico laboratorial, alguns marcadores correspondem a cerca de 40% a 60% dos casos, marcadores esses que são: Anti-beta2glicoproteína IgG ou IgM acima do percentual 99% que é detectado e realizado pelo teste de Elisa, também o Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos altos (>80 unidades de GPL/MPL) (Schroeder, 2021).

A importância de uma identificação adequada proporciona um tratamento eficaz, portanto, os estudos mostraram que os fetos morrem a partir da 20º semana gestacional

por consequência da trombofilia. Destaca-se o rastreio antes da 20^ºsemana, para que as pacientes tenham um tratamento adequado, com uma maior eficácia tanto na investigação, quanto na diminuição do risco de complicações para o feto. Pois trombofilias não tratadas corretamente acarretam danos irreparáveis (Gomes; Coutinho; Brito, 2022).

A trombofilia hereditária notoriamente não tem cura, sendo assim, a identificação da mesma previamente promove um melhor tratamento a fim de diminuir eventos trombóticos principalmente durante a gravidez. O rastreio de trombofilia hereditária (TH) é altamente importante para definição do tipo de trombofilia e um melhor tratamento em pacientes que irão fazer cirurgias, e gestantes. Para identificação são feitos testes de DNA e alguns testes laboratoriais (Dias et al., 2021).

4 | CONCLUSÃO

Portanto esse estudo fornece informações a respeito das alterações hematológicas decorrentes da trombofilia nas gestantes, alcançando uma correlação clínica para uma otimização dos cuidados após a identificação destas alterações. As informações clínicas devem propiciar à comunidade de saúde a ampliação dos conhecimentos para o melhor manejo e acompanhamento clínico na qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. M *et al.* Trombofilia e gestação de alto risco: aspectos da acessibilidade à enoxaparina em minas gerais. In: Saúde da mulher: epidemiologia, intervenções, observações e políticas públicas em saúde. Editora Pasteur, 2020. P. 205- 216.
- ALMEIDA, G.M.G *et al.* Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo: uma revisão da literatura. Brazilian Journal of Development, v.8, n.5 SSN: 2525-8761. Curitiba, 2022.
- ANDRADE, J.R., *et al.* A História Obstétrica de gestantes com Trombofilia Hereditária. Clinical & Biomedical Research, Juiz de fora, 2019.
- ARAGÃO, R. B. B. Revisão Sistemática sobre Trombofilia na gestação: Profilaxia, Diagnóstico laboratorial e Tratamento. Repositório UFPB, João Pessoa, 2018.
- BANDEIRA, I. B *et al.* Diagnóstico Laboratorial da Trombofilia Gestacional. Mostra Científica de Biomedicina, 2018.
- BATISTA, A. B. A. Causas, Consequências e Tratamento da Trombofilia na Mulher: Uma Revisão de Literatura. SIS Unileão, Juazeiro do Norte, 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/portal-portaria-conjunta-no-23-_pcdt_trombofilia_gestantes-republicacao_.pdf>. Acesso em 15, março de 2023.

BORSATTO, A. O papel da proteína C na Regulação da Hemostasia. Ciência News. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas_coagulopatias/coagulopatias/8.pdf>. Acesso em 02, abril de 2023.

BRUM, J. F. Trombofilia Genética e Adquirida e o Polimorfismo da Enzima metilenotetrahidrofolato redutase (mthfr). Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, Vol.27, n.3, pp.92-98, 2019.

CERRATO, G. Desde el laboratorio: la trombofilia hereditaria en 2018, 1. Ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología, 2018.

CLAVIJO, M. M. et al. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia – a cohort study. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 41, n. 4, p. 303–309, 2019.

CORRÊA, L. S. C; TIECHER, P.B; SILVA, I.R.V. Trombofilia Hereditária e Adquirida em Gestantes. Congresso Internacional em Saúde, 2019.

DALDEGAN, I.R et al. O papel do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) no mau desfecho obstétrico. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 4, ISSN 2178-2091. 2022.

DASSOLER, F. J. Prevalência de fator V de leiden em doadores de sangue de Florianópolis. Dissertação (Mestrado)- Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

DIAS, Y. H. F. et al. Aborto Recorrente e Trombofilia Gestacional: de aspectos epidemiológicos à profilaxia. Brazilian journal of Health Review, v. 4, n. 3, p. 12550-12563. Curitiba, 2021.

ENGELHORN, A. L. V et al. Profilaxia da trombose venosa profunda- estudo epidemiológico em hospital escola. Jornal Vascular Brasileiro, v. 1, n. 2, p. 97-102, 2020.

GOMES, A. A. G; COUTINHO, M. A. O; BRITO, V. M. A. **Diagnósticos de enfermagem em gestantes com trombofilia:** repercussões na gestação de alto risco. Anima Educação, 2022.

GUARESCHI, J. D. Análise da prevalência de trombofilias hereditárias em doadores de sangue do HCPA e em mulheres com abortamentos recorrentes. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

GJORGJIEVSKI, N; VIDIMLISKI, P.D. Síndrome Antifosfolípide Primária em Pacientes em Hemodiálise com Trombose Recorrente de Fístulas Arteriovenosas. Brazilian Journal of Nephrology, v. 42, n. 1, 259-263. Skopje, 2020.

HENRIQUES, A. D. S et al. Desfecho de gestante com polimorbidade: Relato de caso. Anais da Faculdade de Medicina de Olinda, v. 1, n. 2, p. 50-51, Recife, 2018.

MARIÑO, O. L. A; MARIÑO, A. L. A. Marcadores de trombofilia en pacientes con enfermedad trombótica. Medicentro Electrónica, 2018.

MELLO, N. A; DUQUE, F. L. V. Trombogênese, Trombofilia. Jornal Vascular Brasileiro,v. 2, n. 2, p. 105-118, 2020.

MIGUEL, A; ALVES, M. J; MASSA, A. C. Esferocitose Hereditária e Gravidez: A propósito de um caso clínico. Acta Médica Portuguesa, Lisboa, 2023.

NASCIMENTO, C. M. D. B. *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. Einstein, São Paulo, 2019.

NICACIO, M.J. E *et al.* Deficiência de Antitrombina na Gestação – Uma Revisão de Literatura. Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2021.

PAIVA, L. D. T; FAÍCO, M. M. M; SOARES, N. N. Anticoagulação e prevenção de morbidade obstétrica em trombofilias hereditárias: mito ou verdade? Femina. Caratinga, 2020.

PINHEIRO., *et al.* Revisão Sistemática Sobre Fatores Relacionados a Aborto Espontâneo. Revista Científica Multidisciplinar, V. 4, n. 1, ISSN 2675-6218, 2023.

PREHL, V. B *et al.* Etiopatogenia e diagnóstico da trombose venosa profunda na gestação: revisão de literatura. Revista de Patologia do Tocantins, V. 5 n. 4, p. 51–55.

RAMOS, W, T, S *et al.* Trombofilia e Gestação: Uma revisão Integrativa de Literatura. Conbrancis. Campina Grande, 2018.

RIBEIRO, K. M. M *et al.* Trombofilia: Uma Apresentação Incomum. In Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Juiz de Fora: Elsevier, 2021. P. S245-S246.

RODRIGUES, V. O; SOLIGO, A. G; PANNAIN, G.D. Síndrome Anticorpo Antifosfolípideos e Infertilidade. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. V. 41, n. 1 p. 621-627, 2019.

SARAPIÃO, S. L; NASCIMENTO, K. K. A Importância do Diagnóstico de Trombofilia na Gravidez para Prevenção de Complicações Gestacionais. Anima Educação. Pouso Alegre, 2021.

SCHROEDER, S. S. Trombofilia e Complicações Obstétricas. Instituto americano de ciências da vida e da natureza, Foz do Iguaçu, 2021.

SIK, B. A.; BADOGLU, B.; KUMBASAR, S. The Relationship Between Bad Obstetric History and Thrombophilia. International Journal of Health Services Research and Policy, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2018.

SILVA, B. H. M. *et al.* Influência da trombofilia em pacientes gestantes. Educação Ciência e Saúde, 2021.

SILVA, M. A; BARBOSA, R. F; LIMA, V. M. P. Assistência de enfermagem a pacientes com trombofilia. Anima Educação. Natal, 2022.

SILVA, M. P. Trombofilias Hereditárias no Abortamento de Repetição: uma revisão narrativa. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2020.

SILVEIRA, P, R, M. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. Jornal Vascular Brasileiro, v. 1, n. 1, p.65-70, 2020.

SOUZA, J. S; PEREIRA, I. C. R. A. Trombofilia Gestacional. Revista multidisciplinar em saúde, v.2, n.1, p. 14, 2021.

TAVARES, L. S; ORTIZ, J. V. Desenvolvimento de trombose em pacientes com e sem SARS-cov-2 - Revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 10, n. 15, 2021.

THOMES, R. C; GERON, V. L. M. G. Trombofilia Gestacional: Uma Revisão de Literatura. Repositório Faema, Ariquemes, 2020.

UMA REVISÃO DE LITERATURA: A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DE ARRITMIAS ATRAVÉS DO ECG

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Fernanda Celente Amorim

Discente da Universidade de Vassouras (UV), Vassouras, RJ, Brasil

Gabriela Ferreira Barbosa

Discente da Universidade de Vassouras (UV), Vassouras, RJ, Brasil

Diego Pena Desterro e Silva

Docente da Universidade de Vassouras (UV), Vassouras, RJ, Brasil

RESUMO: Doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de mortalidade no mundo, ressaltando a necessidade de abordagens inovadoras na detecção precoce e de um diagnóstico preciso. A inteligência artificial (IA) surgiu como uma ferramenta transformadora, fornecendo análise rápida e precisa de conjuntos de dados extensos, apoiando profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. Este estudo tem como objetivo analisar avanços recentes em diagnósticos de arritmia baseados em IA através do eletrocardiograma (ECG), por meio de uma revisão bibliográfica integrativa retrospectiva e transversal. Uma busca estruturada no PubMed e na Biblioteca

Virtual em Saúde (BVS) rendeu uma amostra final de 36 artigos. Os resultados indicam um progresso significativo em modelos de aprendizado profundo e abordagens híbridas, as quais combinam dados de ECG em tempo real com parâmetros clínicos. Alcançando alta precisão diagnóstica na detecção de arritmias complexas, como fibrilação atrial e a Síndrome de Brugada. Estudos demonstram que modelos de IA, particularmente redes neurais convolucionais, oferecem alta sensibilidade e especificidade na análise de ECG. Embora a heterogeneidade metodológica e as limitações de dados dificultem a aplicabilidade clínica. Além disso, os desafios de interpretabilidade e transparência limitam a clínica mais ampla, destacando a necessidade de metodologias padronizadas, conjuntos de dados maiores, mais heterogêneos e modelos de mais fácil implantação. Ferramentas de monitoramento de curto prazo, como dispositivos Holter de 2 horas, mostram-se promissoras para detecção eficiente das arritmias, enquanto abordagens multimodais que integram dados clínicos aumentam a precisão preditiva. Apesar desses avanços, a validação externa e os testes populacionais diversos continuam

essenciais. Considerações éticas, incluindo privacidade do paciente e uso responsável de IA, são essenciais para dar suporte a uma integração sustentável na cardiologia. Embora os modelos de IA forneçam ferramentas promissoras para diagnósticos de arritmia, a transição da pesquisa para a prática clínica requer uma abordagem equilibrada que alinhe a inovação com a responsabilidade clínica e ética.

PALAVRAS-CHAVE: Inteligência Artificial; Diagnóstico; Arritmia; Cardiologia.

A LITERATURE REVIEW: ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN AIDING DIAGNOSTIC ARRHYTHMIAS THROUGH ECG

ABSTRACT: Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide, highlighting the need for innovative approaches to early detection and accurate diagnosis. Artificial intelligence (AI) has emerged as a transformative tool, providing rapid and accurate analysis of large data sets, supporting healthcare professionals in clinical decision-making. This study aims to analyze recent advances in AI-based arrhythmia diagnostics using electrocardiogram (ECG) data, through a retrospective and cross-sectional integrative literature review. A structured search in PubMed and the Virtual Health Library (VHL) yielded a final sample of 36 articles. The results indicate significant progress in deep learning models and hybrid approaches, which combine real-time ECG data with clinical parameters, achieving high diagnostic accuracy in the detection of complex arrhythmias, such as atrial fibrillation and Brugada Syndrome. Studies demonstrate that AI models, particularly convolutional neural networks, offer high sensitivity and specificity in ECG analysis. Although methodological heterogeneity and data limitations hamper clinical applicability, interpretability and transparency challenges further limit broader clinical application, highlighting the need for standardized methodologies, larger, more heterogeneous datasets, and easier-to-deploy models. Short-term monitoring tools such as 2-hour Holter devices show promise for efficient arrhythmia detection, while multimodal approaches that integrate clinical data improve predictive accuracy. Despite these advances, external validation and diverse population testing remain essential. Ethical considerations, including patient privacy and responsible use of AI, are essential to support sustainable integration in cardiology. While AI models provide promising tools for arrhythmia diagnostics, the transition from research to clinical practice requires a balanced approach that aligns innovation with clinical and ethical responsibility.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morte no mundo, demandando novas abordagens para detecção precoce e diagnósticos precisos (Sinha et al., 2024). A inteligência artificial (IA) tem se destacado como uma ferramenta transformadora, permitindo a análise rápida e precisa de grandes volumes de dados, auxiliando na tomada de decisão pelos profissionais de saúde (Muzammil et al., 2024). O eletrocardiograma (ECG) é um exame primordial na prática clínica. O método tradicional, baseado na leitura do formato das ondas, tem limitações na detecção de anomalias sutis e na correlação com dados clínicos (Pasero et al., 2023). Com o avanço da tecnologia, a análise que integra

dados clínicos, como pressão arterial e frequência cardíaca, tem mostrado melhores resultados no contexto das doenças cardiovasculares (Huang et al., 2024).

As tecnologias de IA, como deep learning (DL), Machine Learning (ML) e convolutional neural network (CNN), têm sido amplamente utilizadas, embora enfrentem desafios relacionados à quantidade e qualidade dos dados para treinamento dos algoritmos, que podem levar a diagnósticos incorretos se não forem adequadamente geridos (Muzammil et al., 2024). Além disso, questões éticas sobre privacidade e segurança dos dados representam obstáculos à implementação dessas tecnologias (Zhao et al., 2024).

Apesar dos desafios, a IA mostra-se promissora, especialmente no diagnóstico de arritmias. Algoritmos bem treinados podem identificar anomalias específicas, como intervalo QT curto, que podem passar despercebidas à análise humana (Park et al., 2024). A popularização dos smartwatches permite a monitorização cardíaca contínua e a identificação de eventos que, anteriormente, poderiam não ser percebidos (Ouyang et al., 2024). Contudo, é importante ressaltar que essas tecnologias não substituem o julgamento clínico dos médicos, mas visam aumentar a precisão diagnóstica e a segurança na tomada de decisão.

METOLOGIA

A presente pesquisa tem como objetivo analisar os avanços da Inteligência Artificial (IA) no auxílio ao diagnóstico de arritmias por meio do eletrocardiograma (ECG). Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal, conduzido através de uma revisão de literatura integrativa. A escolha desta metodologia se justifica pela sua capacidade de sintetizar evidências de múltiplas fontes e permitir uma visão abrangente do tema investigado. Segundo Souza et al. (2010), a revisão integrativa é adequada para sumarizar pesquisas já realizadas, proporcionando uma visão geral do estado atual do conhecimento e possibilitando a inclusão de diferentes abordagens metodológicas, o que enriquece a análise.

As bases de dados consultadas foram a *National Library of Medicine* (PubMed) e a *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). A busca foi realizada utilizando os descritores: “Artificial Intelligence”, “Diagnostic”, “Arrhythmia” e “Cardiology”, combinados através do operador booleano “AND”. O uso de descritores controlados e operadores booleanos, conforme sugerido por Higgins et al. (2021), garante que a busca seja direcionada e abrangente, maximizando a recuperação de estudos relevantes ao tema central.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram definidos com o objetivo de selecionar estudos recentes e de qualidade. Foram incluídos artigos publicados no último ano, disponíveis nos idiomas inglês e português, e com acesso livre. A aplicação de critérios claros e bem definidos, conforme recomendado por Whittemore e Knafl (2005), é essencial para reduzir vieses e aumentar a validade dos resultados da revisão, garantindo que apenas estudos

diretamente relacionados ao diagnóstico de arritmias utilizando IA sejam considerados. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles que utilizavam métodos diagnósticos diferentes do eletrocardiograma e não abordavam o diagnóstico de arritmias. Artigos que incluíram fatores genéticos foram excluídos, restando 36 artigos.

COLETA E FILTRAGEM DOS DADOS

A busca inicial resultou em um total de 579 artigos, sendo 559 da base *PubMed* e 20 da BVS. Desses, 133 artigos da *PubMed* foram publicados no último ano, dos quais 131 estavam disponíveis em inglês ou português. Após a aplicação do critério de acesso livre, restaram 77 artigos elegíveis. Na BVS, 5 artigos foram publicados no último ano, todos em português ou inglês e com acesso liberado. A triagem cuidadosa dos estudos selecionados, conforme sugerido por Polit e Beck (2017), foi essencial para garantir a validade dos dados e evitar a duplicitade de informações.

AMOSTRA FINAL

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o processo de triagem resultou em uma amostra final de 36 artigos, que servem como base para a análise e discussão dos avanços da IA no diagnóstico de arritmias. A seleção rigorosa dos estudos, conforme as diretrizes metodológicas utilizadas, assegura que os resultados apresentados na revisão refletem o estado atual da pesquisa na área.

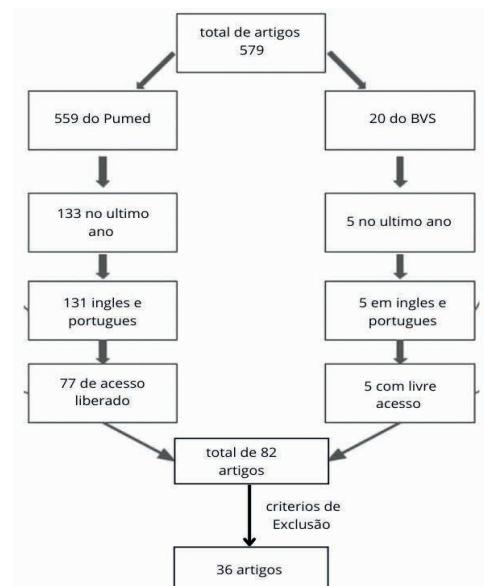


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados *PubMed* e BVS

Fonte: Elaboração própria (2024).

NOME	TIPO / AUTOR	RESULTADOS
Accuracy of Artificial Intelligence-Based Technologies for the Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Análises	Revisão sistemática e meta-análise / Manetas-Stavrakakis et al. (2023)	Métodos baseados em IA demonstraram alta sensibilidade e especificidade para detecção de FA. Mais pesquisas são necessárias para avaliar seu impacto nos resultados clínicos. Detecção precoce pode potencialmente reduzir eventos tromboembólicos associados à FA. A variabilidade em traçados não classificados sugere melhoria para IA.
An Artificial Intelligence Analysis of Electrocardiograms for the Clinical Diagnosis of Cardiovascular Diseases: A Narrative Review	Revisão narrativa /Constanzo et al. (2024)	A medicina moderna enfrenta o desafio de reconhecer e superar as limitações da IA, garantindo que os avanços tecnológicos possam ser usados de forma segura e eficaz para melhorar o diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares. A integração cuidadosa da IA com a prática clínica pode transformar a abordagem diagnóstica, mas requer uma análise crítica contínua das suas limitações e impactos.
An improved method to detect arrhythmia using ensemble learning-based model in multi lead electrocardiogram (ECG)	Artigo Metodológico/ Original/ Mandala et al. (2024)	Os autores propõem uma nova abordagem de aprendizado de conjunto, utilizando o algoritmo Fine Tuned Boosting (FTBO), que permite a detecção de várias classes de arritmia com dados de ECG de múltiplas derivações. O método proposto alcançou alta sensibilidade e especificidade: 100% para Fibrilação Atrial, 99% para Contração Ventricular Prematura e quase 96% para Contração Atrial Prematura. O estudo conclui que a nova abordagem tem grande potencial para a detecção precoce de arritmias usando dados de ECG de múltiplas derivações.
Arrhythmia classification based on multi-feature multi-path parallel deep convolutional neural networks and improved focal loss	Artigo metodologia/ Original Ran et al.	Os autores propõem a aplicação de rede neural convolucional profunda para classificação de arritmias, usando o ECG. O foco principal é superar as similaridades dos batimentos normais e batimentos prematuros supraventriculares. O resultado do método supera os modelos anteriores, sendo uma abordagem promissora.
Artificial Intelligence ECG Analysis in Patients with Short QT Syndrome to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events	Avaliação de desempenho / Pasero et al.	Estudo avalia a capacidade dos diferentes algoritmos da IA em discriminar pacientes com síndrome do QT curto que tiveram eventos arritmicos documentados e os que não tiveram. Foram usadas redes neurais rasas e algoritmos de aprendizado profundo. A pesquisa demonstrou que a IA pode melhorar a estratificação do risco de arritmias em pacientes com SQTS. As redes neurais rasas se destacaram no desempenho, principalmente as que não desenvolveriam eventos letais.
Artificial Intelligence in Sports Medicine: Reshaping Electrocardiogram Analysis for Athlete Safety-A Narrative Review	Revisão Narrativa / Smaranda et al.	Narrativa sobre o impacto da IA no ECG durante o exame pré-Participação de atletas e como ela vem revolucionando a detecção e monitoramento contínuo da saúde cardiovascular no esporte. A IA proporciona diagnósticos rápidos, precisos e ajuda a prevenir eventos cardíacos graves durante a prática esportiva, como exemplo da morte súbita.

Artificial intelligence-enhanced electrocardiography for accurate diagnosis and management of cardiovascular diseases	Revisão narrativa/ Muzammil et al(2024)	O texto explora como a IA no ECG está revolucionando o diagnóstico de doenças cardiovasculares. Discute sobre o viés sistemático relacionado a dados demográficos sub-representados, falta de diversidade no conjunto de dados prejudica a generalização dos modelos. O uso responsável e cuidadoso da IA, considerando suas limitações, tem potencial de melhorar diagnósticos e resultados.
Artificial-intelligence-based risk prediction and mechanism discovery for atrial fibrillation using heart beat-to-beat intervals	Artigo Original / Lin et al.	Criação de um modelo de deep learning para predizer risco de FA usando apenas o Intervalo de batimentos durante ritmo sinusal. O modelo teve bom desempenho em conjunto com dados públicos internos e externos. Descoberto que o desequilíbrio autonômico está associado a todos os fatores de risco. O modelo previu efetivamente o risco de FA. #estudo financiado pelo Nacinal key R&D.
Atrial Fibrillation Detection with Single-Lead Electrocardiogram Based on Temporal Convolutional Network-ResNet	Artigo Original / Zhao et al	O estudo integra as estruturas de rede convolucional temporal e rede residual (ResNet) para classificar efetivamente a FA pelo ECG de derivação única. O modelo demonstrou sucesso significativo para detecção, com uma taxa de 97% de precisão.
AttBiLFNet: A novel hybrid network for accurate and efficient arrhythmia detection in imbalanced ECG signals	Artigo Original / Efe e Yavsan	Foi proposto um modelo híbrido, AttBiLFNet, para detecção precisa de arritmias em sinais ECG. Ele integra uma rede bidirecional - Long Short - Term Memory com uma rede neural convolucional. Modelo sugeriu precisão de 99,55%. Evidências empíricas mostraram que o AttBiLFNet superou outros métodos em termos de precisão e eficiência computacional. O modelo introduzido serve como uma ferramenta confiável para a identificação oportuna de arritmias.
Cardiac Arrhythmia Classification Using Advanced Deep Learning Techniques on Digitized ECG Datasets	Artigo Original/ Sattar et al.	Comparam modelos de DI, CNN, rede de memória a curto prazo(LSTM) e um modelo de aprendizado autos supervisionado. O modelo de CNN atingiu a maior precisão, usar a forma digitalizada ECG ao invés de imagens permite usar o modelo diretamente da máquina de ECG, monitoramento em tempo real.
Cardiologist-level interpretable knowledge-fused deep neural network for automatic arrhythmia diagnosis	Artigo Original/ Jin et al.	Modelo proposto, DL, comparando o desempenho de cardiologista e outros 6 modelos de DL. O modelo superou os médicos, demonstrando sua eficácia. O que facilita e agiliza o diagnóstico clínico.

Clinical Applications, Methodology, and Scientific Reporting of Electrocardiogram Deep-Learning Models: A Systematic Review	Revisão Sistemática / Avula et al	O objetivo foi mapear o estado atual desses modelos e examinar as práticas metodológicas no relato científico dos estudos. Identificou 44 manuscritos que descrevem 53 modelos de aprendizado profundo de ECG clinicamente relevantes. A identificação de cardiomiopatias foi a mais comum (26%), seguida pela detecção de arritmias (17%). No entanto, o estudo destaca variações significativas nos métodos de relato científico. Embora 75% das publicações incluíssem diagramas de arquitetura dos modelos, apenas 23% forneciam informações completas para permitir a reprodução dos modelos. A análise de saliência, que ajuda a interpretar os resultados dos modelos, foi realizada em menos da metade das publicações (46%). Além disso, apenas 34% dos modelos foram testados em coortes de validação externa, e menos de 12% disponibilizaram o código-fonte ou os recursos necessários para a implementação por outros grupos. A conclusão do estudo aponta para a necessidade de aderir a diretrizes padronizadas de relato científico para melhorar a transparência, reprodutibilidade e validação dos modelos de aprendizado profundo em ECG, visando facilitar a adoção clínica e promover inovações no campo.
Continuous Atrial Fibrillation Monitoring From Photoplethysmography: Comparison Between Supervised Deep Learning and Heuristic Signal Processing	Artigo Original / Antiperovitch et al (2024)	Este estudo comparou dois métodos de monitoramento contínuo de fibrilação atrial (FA) usando sinais de fotopletismografia (PPG) em pacientes vivendo livremente: um modelo heurístico de processamento de sinal (SP) e uma rede neural profunda convolucional (DNN). Ideia de comparar o desempenho no contexto de monitoramento contínuo. As DNNs demonstram desempenho tão bom quanto os modelos SP, mas com a vantagem de classificar um volume muito maior de dados, tornando-se uma ferramenta promissora para monitoramento contínuo de PPG. O que pode ser útil no monitoramento para FA.
Deep learning unmasks the ECG signature of Brugada syndrome	Artigo Original/ Melo et al.	Elaboramos um algoritmo de aprendizado de máquina que extrai, alinha e classifica formas de onda de ECG para a presença de Síndrome de Brugada. Bloqueador de canal de sódio pode revelar características do ECG previamente ocultas, porém, seu uso traz riscos pró-arrítmicos fatais. Este algoritmo tem sucesso sem o uso do fármaco, com uma precisão de 88,4%.
Deep learning-based multimodal fusion of the surface ECG and clinical features in prediction of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation	Artigo Original/ Qiu et al	Um algoritmo para prever a recorrência de FA após ablação por radiofrequência combinado com ECG e com características clínicas e aproveitou o DL para identificar pacientes com maior risco de recorrência. Resultados: usando apenas o ECG, a sensibilidade foi de 75,5% e especificidade de 61,1% e combinando com as características clínicas, a sensibilidade subiu para 81,1% e a especificidade para 81,7%. O que indica que a combinação de dados melhora significativamente a capacidade preditiva do modelo.

Development and Validation of a Real-Time Service Model for Noise Removal and Arrhythmia Classification Using Electrocardiogram Signals	Artigo Original/ Park et al.	Este estudo se concentrou no desenvolvimento de um novo modelo de aprendizado profundo para a detecção precisa de arritmias a partir de dados de ECG capturados por dispositivos vestíveis, utilizando uma combinação de redes adversárias geradoras (GANs) e redes residuais (ResNet). A ideia principal foi resolver o desafio de dados ruidosos frequentemente capturados por esses dispositivos e melhorar a precisão da detecção de arritmias. O modelo de GAN conseguiu melhorar a relação sinal-ruído (SNR) em mais de 30 dB, resultando em sinais de ECG muito mais claros. O modelo de ResNet, após a remoção de ruído, alcançou uma pontuação F1 impressionante de 99,10% ao classificar diferentes tipos de arritmias em dados refinados. O modelo tem potencial para ser implementado em dispositivos vestíveis, oferecendo monitoramento contínuo, notificação imediata ao paciente e facilitando uma resposta médica rápida e oportunamente.
Dynamic electrocardiogram changes are a novel risk marker for sudden cardiac death	Artigo Original/ Pham et al.	Este estudo explorou a relevância da remodelação dinâmica do ECG como um marcador de risco para morte súbita cardíaca (MSC). O objetivo foi avaliar se a progressão de anormalidades no ECG ao longo do tempo pode melhorar a previsão do risco de MSC. A remodelação foi medida por pontuação de risco elétrico cumulativa. Encontrado um aumento significativo da pontuação de risco ao longo do tempo nos casos de MSC em comparação com os controles. Uma melhora na previsão de risco de MSC com a inclusão da remodelação em modelos multivariados.
Dynamic prediction of malignant ventricular arrhythmias using neural networks in patients with an implantable cardioverter-defibrillator	Artigo Original/ Kolk et al.	Investiga uma abordagem dinâmica para a estratificação de risco de arritmias ventriculares malignas (AVMs) em pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Os pesquisadores desenvolveram e validaram um modelo dinâmico de aprendizado de máquina (ML) e redes neurais capazes de prever o risco com base em eletrocardiogramas (ECGs) longitudinais. Foram utilizados autocodificadores variacionais (VAEs). As análises mostraram que mudanças dinâmicas nas representações latentes de ECG, especialmente aquelas relacionadas à morfologia da onda T, foram as mais importantes para as previsões do modelo. O uso de modelos dinâmicos de aprendizado de máquina e redes neurais baseadas em ECGs longitudinais permitiu a criação de previsões personalizadas e atualizadas de AVMs, superando modelos estáticos.
ECG-only explainable deep learning algorithm predicts the risk for malignant ventricular arrhythmia in phospholamban cardiomyopathy	Estudo Original/ Van de Leur et al.	Estudo investiga se o Algoritmo consegue prever o risco de portadores da variante p.(Arg14del) de fosfolamban (PLN) correm o risco de desenvolver arritmia ventricular maligna (AVM) com base somente em dados ECG. O algoritmo foi um sucesso, prevendo com precisão e estratificação mais eficiente dos pacientes.
Electrocardiographic deep learning for predicting post-procedural mortality: a model development and validation study	Retrospectivo de coorte Ouyang et al.(2023) /	Avaliação de risco pré-operatórias utilizando o DL através do ECG para prever mortalidade no pós-operatório. Algoritmo demonstrou melhor previsão de mortalidade pós-operatória.

Erroneous electrocardiographic interpretations and its clinical implications	Retrospectivo descritivo/ Shaik et al. (2023)	Análise dos ECGs interpretados por algoritmos no departamento de emergência para avaliar erros de interpretação e seu impacto clínico.
Generalising electrocardiogram detection and delineation: training convolutional neural networks with synthetic data augmentation	Estudo Descritivo/ Jimenez-Perez et al.	Desenvolvimento e validação de algoritmo de aprendizado de máquina supervisionada para ECG. O estudo incluiu a criação de dados sintéticos para treinamento do modelo. O modelo alcança F1 de 99,3%, superando as abordagens anteriores. A abordagem se destaca pela capacidade de generalizar os diferentes cenários médicos. Tornando uma ferramenta promissora.
Identification of Brugada syndrome based on P-wave features: an artificial intelligence-based approach	Observacional retrospectivo. Zanchi et al./	Desenvolvimento de um algoritmo capaz de identificar a síndrome de Brugada com base nas características da onda P extraídas de ECG pré-existentes. Desenvolvimento e validação de modelo preditivo.
Identification of recurrent atrial fibrillation using natural language processing applied to electronic health records	Retrospectivo observacional / Zheng et al.	Desenvolvimento e aplicação de um Processamento de Linguagem natural(PNL) que identifica FA em pacientes que iniciaram terapias de controle do ritmo, utilizando registros eletrônicos de saúde. Quando comparado com a abordagem baseada em código sozinha, o algoritmo identificou significativamente mais pacientes com FA. Permite a avaliação da eficácia do tratamento de terapias da FA.
Improved diagnostic performance of insertable cardiac monitors by an artificial intelligence-based algorithm	Artigo Original/ Crespin et al.	Com o aumento do uso de monitores cardíacos inseríveis, ocorre uma alta taxa de falso-positivo. O estudo avaliou o desempenho de um analisador de ECG baseado em IA, visando reduzir os falsos-positivos sem comprometer a sensibilidade do dispositivo. Foi selecionado um único episódio anormal por paciente. A IA reclassificou 76% dos FP como normais e confirmou 98% dos episódios anormais. A especificidade foi de 76% e a sensibilidade de 98%. Reduzindo os diagnósticos de FP mantendo a sensibilidade. Reduzindo a carga de trabalho dos profissionais da saúde.
Innovative approaches to atrial fibrillation prediction: should polygenic scores and machine learning be implemented in clinical practice?	Revisão sistemática Petzl et al.	A previsão e triagem da FA têm tendo grande relevância clínica devido ao potencial de prevenção de eventos adversos graves. Esta revisão examina as evidências atuais sobre o uso de aprendizado profundo (deep learning) e escores de risco poligênico na previsão de FA incidente, destacando o potencial de implementação dessas tecnologias na prática clínica, bem como as limitações e áreas que requerem melhorias.
International avaliação of an artificial intelligence-powered electrocardiogram model detecting acute coronary occlusion myocardial infarction	Artigo Original/ Herman et al.	Este estudo teve como objetivo desenvolver um modelo de inteligência artificial (IA) para detectar infarto do miocárdio com oclusão (OMI) aguda em eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações e compará-lo com os critérios tradicionais de infarto com elevação do segmento ST (STEMI) e especialistas em ECG. A IA demonstrou um desempenho semelhante ao dos especialistas, superou os critérios de STEMI.

Machine learning of electrophysiological signals for the prediction of ventricular arrhythmias: systematic review and examination of heterogeneity between studies.	Revisão sistemática. /Kolk et al.	la com ML e DL para previsões personalizadas de eventos arrítmicos pelo ECG. Os modelos de ML e DL mostraram uma boa previsão de Arritmias ventriculares e eventos de morte subida. Porém, a heterogeneidade dos estudos, principalmente pelos pequenos conjuntos de dados, compromete a generalização dos resultados.
Mapping of Neuro-Cardiac Electrophysiology: Interlinking Epilepsy and Arrhythmia	Revisão/ Senapati et al.	Mapeamento da eletrofisiologia neurocardíaca no manejo das epilepsias e arritmias. Discutem também os desafios e limitações como qualidade de dados, dificuldade de interpretar modelos preditivos, questões éticas. # questões éticas.
Model for classification of heart failure severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy using a deep neural network algorithm with a 12-lead electrocardiogram	Artigo Original/ Togo et al. *	O estudo busca avaliar a aplicação de métodos de aprendizado profundo (DL) para identificar a gravidade da insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (HCM), com base em anormalidades no eletrocardiograma (ECG). Pacientes de IC foram classificados com base na NYHA e nos níveis de pró BNP e Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-12. O modelo atingiu 0,745 média e precisão de 0,750 para a classificação da IC, com resultados semelhantes para o KCCQ-12. Revelaram que QRS foram intensamente destacados no caso de IC leve a moderada, enquanto os graves tiveram uma maior variabilidade. O algoritmo demonstrou potencial para auxílio adicional.
Navigating the Future of Cardiac Diagnostics: Insights From Artificial Neural Networks	Revisão /Sinha et al.	Redes neurais artificiais (RNAs) são capazes de aprender padrões complexos, oferecendo análises preditivas e melhorando a identificação de riscos cardiovasculares, possibilitando intervenções rápidas. A integração dessas redes com dispositivos versáteis e telemedicina pode criar um ecossistema de saúde conectado, permitindo o monitoramento contínuo e abrangente.
Scalable Approach to Consumer Wearable Postmarket Surveillance: Development and Validation Study	Artigo Original / Yoo et al.	O artigo visa demonstrar a eficácia de uma nova abordagem de vigilância baseada em EHR para monitorar e diagnosticar FA, usando dados gerados por wearables de consumo, o que pode ter implicações significativas para a prática clínica e o manejo de pacientes.
The diagnostic efficiency of artificial intelligence based 2 hours Holter monitoring in premature ventricular and supraventricular contractions detection	Estudo de Coorte/Huang et al.	Holter de derivação única de 2h baseado em IA para aprimorar a detecção dessas arritmias(contrações ventriculares e supraventriculares prematuras). Os pacientes usaram simultaneamente o holter de 24h e o de 2h comparando a eficiência dos dois métodos. O n 170 pacientes. Valor preditivo negativo foi de 96,35%. Sensibilidade de 76%, especificidade de 95,65%.
Validation of an automated artificial intelligence system for 12-lead ECG interpretation	Artigo Original/ Herman et al.	Apesar dos avanços na interpretação computadorizada do eletrocardiograma (CIE), sua precisão continua inferior à dos médicos. Este estudo avaliou o desempenho diagnóstico de um sistema de ECG alimentado por inteligência artificial (IA) e comparou seu desempenho ao CIE de última geração. O Algoritmo de 6 redes neurais profundas. O desempenho superou o CIE.

Tabela 1 – Amostra da pesquisa.

Fonte: Acervo dos autores com base nas pesquisas (2024)

RESULTADOS

Conforme a tabela (1) foram apresentados avanços importantes com ênfase em modelos de aprendizado profundo e abordagens híbridas. Estudos recentes indicam que a IA aplicada a ECGs proporciona uma acurácia elevada na detecção de arritmias complexas, como a fibrilação atrial (FA) e a síndrome de Brugada. O modelo desenvolvido por Antiperovitch et al. (2024), comparando redes neurais profundas com métodos heurísticos, evidenciou um aumento significativo na precisão da detecção de FA, enquanto estudos como o de Lin et al. (2024) ampliaram o uso de IA para análise de intervalos de batimento cardíaco com foco na predição de risco.

Diversas revisões sistemáticas, incluindo Avula et al. (2023) e Kolk et al. (2024), discutem a heterogeneidade metodológica entre estudos e sugerem que o desenvolvimento de metodologias padronizadas e conjuntos de dados robustos é essencial para uma validação clínica eficaz. Isso é apoiado por análises mais amplas, como as de Costanzo et al. (2024), que identificaram que modelos de aprendizado profundo apresentam melhor desempenho quando combinados com técnicas de aumento de dados sintéticos, conforme abordado por Jimenez-Perez et al. (2024).

Além disso, a revisão identificou o sucesso de modelos híbridos que integram dados clínicos e de ECG em tempo real, conforme demonstrado por estudiosos como Crespin et al. (2023), que relataram melhorias na precisão diagnóstica de dispositivos implantáveis para monitoramento cardíaco. Sistemas como o AttBiLFNet de Efe e Yavsan (2024), que empregam redes neurais para detecção de arritmias em sinais de ECG desequilibrados, mostraram-se promissores na identificação de arritmias ventriculares.

Em relação à eficácia preditiva, o estudo de Herman et al. (2024) sobre a validação de sistemas automatizados de ECG de 12 derivações e os resultados de Huang et al. (2024) com o monitoramento Holter de 2 horas indicam que a IA oferece não só uma alternativa viável, mas também mais eficiente em termos de tempo de monitoramento e sensibilidade diagnóstica. As taxas de sensibilidade e especificidade relatadas em monitoramento contínuo confirmam a aplicabilidade desses modelos em cenários de alto risco.

Entretanto, a revisão também destacou desafios, como a necessidade de maior generalização dos modelos de IA, conforme abordado por autores como Petzl et al. (2024) e Melo et al. (2023), e uma maior transparência nas abordagens, como sugerido por Sinha et al. (2024). Essas limitações indicam a necessidade de validações externas rigorosas e padronizações no desenvolvimento de modelos de IA para assegurar sua aplicabilidade clínica.

DISCUSSÃO

A aplicação de inteligência artificial (IA) no diagnóstico e monitoramento de arritmias cardíacas representa um avanço significativo na cardiologia digital, mas também apresenta

desafios consideráveis. A análise dos estudos revisados revelou um futuro promissor, especialmente na detecção e no monitoramento contínuo de arritmias complexas, como a fibrilação atrial (FA) e as arritmias ventriculares. Estudos como o de Antiperovitch et al. (2024), que compara redes neurais profundas a métodos heurísticos, demonstraram que modelos de aprendizado profundo podem superar abordagens tradicionais, oferecendo maior acurácia e potencial de aplicação prática em dispositivos de monitoramento portátil. Essa descoberta se alinha ao crescente interesse no uso de IA para melhorar a acessibilidade e precisão no diagnóstico de arritmias.

A precisão diagnóstica alcançada com abordagens baseadas em IA, como as discutidas por Costanzo et al. (2024) e Kolk et al. (2024), tem sido impactada positivamente pelo uso de redes neurais convolucionais, que podem detectar e interpretar sinais de ECG com alta sensibilidade e especificidade. No entanto, há uma notável heterogeneidade metodológica entre os estudos, o que sugere que a padronização de protocolos de treinamento e a criação de bases de dados mais diversas e representativas seriam essenciais. De modo a reduzir o viés dos modelos e melhorar sua aplicabilidade clínica, conforme mencionado por Avula et al. (2023) e Herman et al. (2024).

Embora os estudos revelem que modelos de IA, como o AttBiLFNet de Efe e Yavsan (2024), apresentam alta eficácia na identificação de arritmias em sinais desequilibrados, os desafios da generalização permanecem evidentes. Estes desafios são reforçados por autores como Sinha et al. (2024), que apontam a falta de transparência e interpretabilidade dos modelos de IA como um obstáculo para a aceitação clínica mais ampla. A necessidade de metodologias explicáveis e de uma interpretação que acompanhe a precisão dos diagnósticos gerados é crucial para o uso responsável da IA nas emergências e hospitais.

Os benefícios potenciais do uso de IA no monitoramento de curto prazo, como no estudo de Huang et al. (2024) com o Holter de 2 horas, são promissores, uma vez que esses dispositivos proporcionam diagnósticos rápidos e convenientes, mantendo níveis elevados de acurácia. Esse método permite um monitoramento menos invasivo e pode reduzir o tempo necessário para a detecção de anomalias, facilitando a adesão dos pacientes e tornando o processo mais eficiente. No entanto, sua implementação prática depende de estudos futuros que possam validar esses achados em larga escala e em populações mais diversas.

O uso de dados clínicos adicionais integrados aos algoritmos de IA, como observado nos estudos de Crespin et al. (2023) e Jimenez-Perez et al. (2024), enfatiza a importância de uma abordagem multimodal. Ao combinar sinais de ECG com informações clínicas, os modelos de IA se mostram mais robustos na detecção e previsão de arritmias, melhorando o valor diagnóstico e preditivo de cada exame. Contudo, isso exige um desenvolvimento tecnológico contínuo para garantir que essas ferramentas multimodais sejam economicamente viáveis e integráveis ao fluxo de trabalho clínico.

A implementação desses avanços em IA também demanda uma discussão ética e

prática em torno da segurança, privacidade e uso ético dos dados dos pacientes. Autores como Petzl et al. (2024) destacam que o uso de IA para a predição de eventos arrítmicos deve ser acompanhado por regulamentações que protejam as informações dos pacientes e assegurem o uso responsável da tecnologia, evitando dependência excessiva de sistemas automatizados.

LIMITAÇÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Apesar dos avanços, a revisão revela uma limitação na aplicabilidade desses modelos de IA fora dos ambientes controlados de pesquisa. Muitos modelos revisados necessitam de validações externas mais rigorosas e de testes em amostras populacionais diversificadas para confirmar sua aplicabilidade clínica em larga escala. Direções futuras devem focar no desenvolvimento de bases de dados mais inclusivas e representativas, no aprimoramento da interpretabilidade dos modelos e na criação de diretrizes padronizadas que facilitem a integração da IA em práticas clínicas.

Em conclusão, embora os modelos de IA estejam proporcionando novas perspectivas para o diagnóstico de arritmias e para o monitoramento cardíaco, a transição para a prática clínica ainda requer considerações cuidadosas em termos de eficácia, segurança e aplicabilidade prática. Os estudos revisados apontam para um potencial considerável de IA na cardiologia, mas reforçam a necessidade de uma abordagem equilibrada que integre inovação com responsabilidade clínica e ética.

CONCLUSÃO

A aplicação de inteligência artificial (IA) no diagnóstico e monitoramento de arritmias via eletrocardiograma (ECG) representa uma inovação promissora na cardiologia moderna, com potencial para aprimorar a acurácia e a eficiência dos diagnósticos. Esta revisão de literatura destaca avanços significativos em modelos de aprendizado profundo e híbridos que permitem a identificação de arritmias complexas, como a fibrilação atrial e arritmias ventriculares, com alta sensibilidade e especificidade. A integração de dados clínicos adicionais, aliada ao uso de redes neurais convolucionais e outras técnicas de IA, sugere que uma abordagem multimodal pode ampliar a capacidade diagnóstica dos algoritmos e oferecer uma análise mais robusta e personalizada para os pacientes.

No entanto, desafios importantes permanecem, incluindo a necessidade de padronização metodológica, maior representatividade nos conjuntos de dados e transparência nos modelos. A generalização dos resultados e a interpretabilidade dos algoritmos são fatores essenciais para uma aplicação clínica eficaz, o que demanda estudos adicionais em populações diversas e validações externas rigorosas. Além disso, questões éticas e regulamentares relacionadas à segurança e privacidade dos dados dos pacientes devem ser abordadas para garantir o uso responsável da IA em ambientes de saúde.

Em síntese, embora a IA ofereça novas perspectivas para o diagnóstico de arritmias e monitoramento cardíaco, a transição dessas tecnologias para a prática clínica exige uma abordagem cautelosa e balanceada, que promova a inovação sem comprometer a segurança e a responsabilidade clínica. A implementação bem-sucedida da IA em cardiologia dependerá de uma colaboração contínua entre pesquisadores, profissionais de saúde e regulamentadores, com foco na criação de soluções tecnológicas que atendam às necessidades clínicas e éticas da prática médica moderna.

REFERÊNCIAS

- ANTIPEROVITCH, Pavel; MORTARA, David; BARRIOS, Joshua; *et al.* Continuous Atrial Fibrillation Monitoring From Photoplethysmography: Comparison Between Supervised Deep Learning and Heuristic Signal Processing. **JACC. Clinical electrophysiology**, v. 10, n. 2, p. 334–345, 2024.
- AVULA, Vennela; WU, Katherine C.; CARRICK, Richard T. Clinical Applications, Methodology, and Scientific Reporting of Electrocardiogram Deep-Learning Models: A Systematic Review. **JACC. Advances**, v. 2, n. 10, p. 100686, 2023.
- COSTANZO, Assunta Di; SPACCARELLA, Carmen Anna Maria; ESPOSITO, Giovanni; *et al.* An Artificial Intelligence Analysis of Electrocardiograms for the Clinical Diagnosis of Cardiovascular Diseases: A Narrative Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 4, p. 1033, 2024.
- CRESPIN, Eliot; ROSIER, Arnaud; IBNOUHSEIN, Issam; *et al.* Improved diagnostic performance of insertable cardiac monitors by an artificial intelligence-based algorithm. **Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology**, v. 26, n. 1, p. euad375, 2023.
- EEF, Enes; YAVSAN, Emrehan. AttBiLNet: A novel hybrid network for accurate and efficient arrhythmia detection in imbalanced ECG signals. **Mathematical biosciences and engineering: MBE**, v. 21, n. 4, p. 5863–5880, 2024.
- HERMAN, Robert; DEMOLDER, Anthony; VAVRIK, Boris; *et al.* Validation of an automated artificial intelligence system for 12lead ECG interpretation. **Journal of Electrocardiology**, v. 82, p. 147–154, 2024.
- HERMAN, Robert; MEYERS, Harvey Pendell; SMITH, Stephen W.; *et al.* International evaluation of an artificial intelligence-powered electrocardiogram model detecting acute coronary occlusion myocardial infarction. **European Heart Journal. Digital Health**, v. 5, n. 2, p. 123–133, 2024.
- HUANG, Qiong; FAN, Yuansheng; WANG, Jialin; *et al.* The diagnostic efficiency of artificial intelligence based 2 hours Holter monitoring in premature ventricular and supraventricular contractions detection. **Clinical Cardiology**, v. 47, n. 4, p. e24266, 2024.
- JIMENEZ-PEREZ, Guillermo; ACOSTA, Juan; ALCAINE, Alejandro; *et al.* Generalising electrocardiogram detection and delineation: training convolutional neural networks with synthetic data augmentation. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 11, p. 1341786, 2024.
- JIN, Yanrui; LI, Zhiyuan; WANG, Mengxiao; *et al.* Cardiologist-level interpretable knowledge-fused deep neural network for automatic arrhythmia diagnosis. **Communications Medicine**, v. 4, n. 1, p. 31, 2024.

KOLK, Maarten Z. H.; DEB, Brototo; RUIPÉREZ-CAMPILLO, Samuel; *et al.* Machine learning of electrophysiological signals for the prediction of ventricular arrhythmias: systematic review and examination of heterogeneity between studies. **EBioMedicine**, p. 104462–104462, 2023.

KOLK, Maarten Z. H.; RUIPÉREZ-CAMPILLO, Samuel; ALVAREZ-FLOREZ, Laura; *et al.* Dynamic prediction of malignant ventricular arrhythmias using neural networks in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. **EBioMedicine**, v. 99, p. 104937, 2024.

LIN, Fan; ZHANG, Peng; CHEN, Yuting; *et al.* Artificial-intelligence-based risk prediction and mechanism discovery for atrial fibrillation using heart beat-to-beat intervals. **Med (New York, N.Y.)**, v. 5, n. 5, p. 414-431.e5, 2024.

LUO, Qiushi; ZHU, Hongling; ZHU, Jiabing; *et al.* Artificial intelligence-enabled 8-lead ECG detection of atrial septal defect among adults: a novel diagnostic tool. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 1279324, 2023.

MANDALA, Satria; RIZAL, Ardian; ADIWIJAYA, null; *et al.* An improved method to detect arrhythmia using ensemble learning-based model in multi lead electrocardiogram (ECG). **PLoS One**, v. 19, n. 4, p. e0297551, 2024.

MANETAS-STAVRAKAKIS, Nikolaos; SOTIROPOULOU, Ioanna Myrto; PARASKEVAS, Themistoklis; *et al.* Accuracy of Artificial Intelligence-Based Technologies for the Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 20, p. 6576, 2023.

MELO, Luke; CICONTE, Giuseppe; CHRISTY, Ashton; *et al.* Deep learning unmasks the ECG signature of Brugada syndrome. **PNAS nexus**, v. 2, n. 11, p. pgad327, 2023.

MUZAMMIL, Muhammad Ali; JAVID, Saman; AFRIDI, Azra Khan; *et al.* Artificial intelligence-enhanced electrocardiography for accurate diagnosis and management of cardiovascular diseases. **Journal of Electrocardiology**, v. 83, p. 30–40, 2024.

OUYANG, David; THEURER, John; STEIN, Nathan R.; *et al.* Electrocardiographic deep learning for predicting post-procedural mortality: a model development and validation study. **The Lancet. Digital Health**, v. 6, n. 1, p. e70–e78, 2024.

PARK, Yeonjae; PARK, You Hyun; JEONG, Hoyeon; *et al.* Development and Validation of a Real-Time Service Model for Noise Removal and Arrhythmia Classification Using Electrocardiogram Signals. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 16, p. 5222, 2024.

PASERO, Eros; GAITA, Fiorenzo; RANDAZZO, Vincenzo; *et al.* Artificial Intelligence ECG Analysis in Patients with Short QT Syndrome to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 21, p. 8900, 2023.

PETZL, Adrian M.; JABBOUR, Gilbert; CADRIN-TOURIGNY, Julia; *et al.* Innovative approaches to atrial fibrillation prediction: should polygenic scores and machine learning be implemented in clinical practice? **Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology**, v. 26, n. 8, p. euae201, 2024.

PHAM, Hoang Nhat; HOLMSTROM, Lauri; CHUGH, Harpriya; *et al.* Dynamic electrocardiogram changes are a novel risk marker for sudden cardiac death. **European Heart Journal**, v. 45, n. 10, p. 809–819, 2024.

QIU, Yue; GUO, Hongcheng; WANG, Shixin; et al. Deep learning-based multimodal fusion of the surface ECG and clinical features in prediction of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. **BMC medical informatics and decision making**, v. 24, n. 1, p. 225, 2024.

RAN, Zhongnan; JIANG, Mingfeng; LI, Yang; et al. Arrhythmia classification based on multi-feature multi-path parallel deep convolutional neural networks and improved focal loss. **Mathematical biosciences and engineering: MBE**, v. 21, n. 4, p. 5521–5535, 2024.

SATTAR, Shoaib; MUMTAZ, Rafia; QADIR, Mamoon; et al. Cardiac Arrhythmia Classification Using Advanced Deep Learning Techniques on Digitized ECG Datasets. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 8, p. 2484, 2024.

SENAPATI, Sidhartha G.; BHANUSHALI, Aditi K.; LAHORI, Simmy; et al. Mapping of Neuro-Cardiac Electrophysiology: Interlinking Epilepsy and Arrhythmia. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 10, n. 10, p. 433, 2023.

SHAIK, Ayesha; PATEL, Nirav; ALVAREZ, Chikezie; et al. Erroneous electrocardiographic interpretations and its clinical implications. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 34, n. 7, p. 1515–1522, 2023.

SINHA, Tanya; GODUGU, Swathi; BOKHARI, Syed Faqeer Hussain. Navigating the Future of Cardiac Diagnostics: Insights From Artificial Neural Networks. **Cureus**, v. 16, n. 2, p. e54011, 2024.

SMARANDA, Alina Maria; DRĂGOIU, Teodora Simina; CARAMOCI, Adela; et al. Artificial Intelligence in Sports Medicine: Reshaping Electrocardiogram Analysis for Athlete Safety-A Narrative Review. **Sports (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 6, p. 144, 2024.

TOGO, Sanshiro; SUGIURA, Yuki; SUZUKI, Sayumi; et al. Model for classification of heart failure severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy using a deep neural network algorithm with a 12-lead electrocardiogram. **Open Heart**, v. 10, n. 2, p. e002414, 2023.

VAN DE LEUR, Rutger R.; DE BROUWER, Remco; BLEIJENDAAL, Hidde; et al. ECG-only explainable deep learning algorithm predicts the risk for malignant ventricular arrhythmia in phospholamban cardiomyopathy. **Heart Rhythm**, v. 21, n. 7, p. 1102–1112, 2024.

YOO, Richard M.; VIGGIANO, Ben T.; PUNDI, Krishna N.; et al. Scalable Approach to Consumer Wearable Postmarket Surveillance: Development and Validation Study. **JMIR medical informatics**, v. 12, p. e51171, 2024.

ZANCHI, Beatrice; FARACI, Francesca Dalia; GHARAVIRI, Ali; et al. Identification of Brugada syndrome based on P-wave features: an artificial intelligence-based approach. **Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology**, v. 25, n. 11, p. euad334, 2023.

ZHAO, Xiangyu; ZHOU, Rong; NING, Li; et al. Atrial Fibrillation Detection with Single-Lead Electrocardiogram Based on Temporal Convolutional Network-ResNet. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 2, p. 398, 2024.

ZHENG, Chengyi; LEE, Ming-Sum; BANSAL, Nisha; et al. Identification of recurrent atrial fibrillation using natural language processing applied to electronic health records. **European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes**, v. 10, n. 1, p. 77–88, 2024.

CAPÍTULO 18

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS NA COMUNIDADE SÍTIO CACHOEIRA EM MISSÃO VELHA, CEARÁ

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Maria Elizete Machado Generino

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Janete de Souza Bezerra

Universidade Estadual do Ceará, Ceará,
Brasil

Elaine Mireli Izaias Furtado

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Yedda Maria Lobo Soares de Matos

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Janderson Dantas Albuquerque

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Murilo Felipe Felício

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Francisca Nacelha de Lima Sousa

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Nadilânia Oliveira da Silva

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

José Walber Gonçalves Castro

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Lariza Leisla Leandro Nascimento

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos

Universidade Regional do Cariri, Crato,
Ceará, Brasil

RESUMO: O presente trabalho teve por objetivo fazer o levantamento das plantas medicinais mais utilizadas pelos moradores da comunidade Sítio Cachoeira na cidade de Missão Velha-CE. Para a coleta de dados foi traçado um método baseado na pesquisa etnobotânica, caracterizada como um estudo de caso de natureza quantitativa. Foram realizadas as seguintes etapas: levantamento bibliográfico; pesquisa de campo, e análise de dados. Em visitas às residências dos moradores foi aplicado um questionário semiestruturado composto por oito perguntas. Foram entrevistados um

total de 37 pessoas, destas 25 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. A faixa etária variou entre 19 a 83 anos. A escolaridade variou principalmente entre ensino fundamental completo e incompleto. Obtivemos um total de 25 plantas citadas, nas quais se destacam pela grande quantidade de indicações, o Capim-santo (*Cymbopogon citratus*), a Erva cidreira (*Melissa officinalis*) e a Hortelã (*Mentha sp*). Em relação às partes mais utilizadas das plantas, as folhas foram as mais citadas, e a forma de uso se deu em formas de Chás. Portanto os integrantes da comunidade do sitio Cachoeira de Missão Velha, possuem uma grande riqueza cultural voltada à utilização das plantas medicinais para cura de doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Etnobotânica. Plantas Medicinais. Conhecimento.

USE OF MEDICINAL PLANTS IN THE SÍTIO CACHOEIRA COMMUNITY IN MISSÃO VELHA, CEARÁ

ABSTRACT: The objective of this study was to survey the medicinal plants most commonly used by residents of the community Sítio Cachoeira in the city of Missão Velha-CE. For data collection a method based on ethnobotanical research, characterized as a case study of a quantitative-qualitative sort. The following steps were carried out: bibliographic survey; field research, and data analysis. During visits to the residents' homes, a semi-structured questionnaire was Applied composed of eight questions. A total of 37 people were interviewed, of these, 25 were female and 12 male. The age range was from 19 to 83 years old. Education ranged mainly between complete and incomplete elementar education varied mainly between complete and incomplete elementary school. We obtained a total of 25 plants mentioned and the most commonly mentioned plants were Capim-santo, Ervacidreira, and Hortelã. In relation to the most used parts of the plants, the leaves were the most cited. Therefore, the members of the community of Sítio Cachoeira in Missão Velha, have a great cultural richness related to the use of use of medicinal plants to cure diseases.

KEYWORDS: Ethnobotany. Medicinal Plants. Knowledge.

1 | INTRODUÇÃO

Dentre tantas práticas difundidas pela cultura popular, as plantas sempre tiveram fundamental importância, por inúmeras razões, tendo como destaque as suas potencialidades terapêuticas aplicadas ao longo das gerações (BADKE *et al.*, 2012). Para Teixeira *et al.* (2014), o uso de plantas medicinais com finalidade terapêutica está intimamente relacionado com a própria evolução do homem. O uso de chás, infusões e outros produtos provenientes de plantas medicinais é algo que faz parte da histórias de diversas organizações sociais (ARAÚJO, 2016).

Parente *et al.* (2002) acredita que o uso de plantas medicinais pelo homem remontem à época da pré-história. Como a busca por alimentos era um processo contínuo, foi através da observação dos efeitos que algumas plantas exerciam, tanto sobre o organismo humano quanto animal, que cada grupo de pessoas pôde desenvolver um entendimento próprio para cada tipo de doença.

Araújo (2016) afirma que a utilização de plantas medicinais contribuiu para

a construção de saberes ambientais e territoriais que carregam conhecimentos de ancestralidade. Independentemente do espaço em que estejamos, seja no campo ou na cidade, essas práticas permanecem e estão presentes nas ações cotidiana.

O uso da medicina tradicional em cuidados básicos de saúde

Mesmo com os avanços da Biomedicina e do desenvolvimento da indústria farmacêutica, ainda há demandas por propriedades *in natura* para fins terapêuticos (ARAÚJO, 2016). Sendo que as espécies com finalidade terapêuticas geralmente são utilizadas em sua forma fresca, embora algumas espécies sejam armazenadas desidratada (MANGUEIRA *et al.*, 2020). Essas práticas estão mais próximas, especialmente, das classes populares, em uma linguagem mais familiar, embora atualmente venha ganhando adeptos de outros segmentos da população (ARAÚJO, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), grande parte da população dos países em desenvolvimento depende da medicina tradicional para sua atenção primária, tendo em vista que 80% desta população utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou preparações destas.

O uso de plantas medicinais pode ser influenciado, pela questão econômica, alto custo dos medicamentos e acesso a consultas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), também pela dificuldade de locomoção daqueles que residem em áreas rurais, ou pela tendência atual de utilização de recursos naturais como alternativa aos medicamentos sintéticos (BATTISTI *et al.*, 2013). Nesse contexto nota-se cada vez mais o aumento do consumo de produtos à base de plantas medicinais (VILAR, 2019).

Santiago (2018) afirma que investigar este cenário pode contribuir para o conhecimento da diversidade do universo cultural que permeia o uso das plantas no cuidado em saúde, bem como aponta a importância da valorização e do reconhecimento da medicina popular, considerando ser um modo legitimo de cuidado e concepção integral da saúde auxiliando no enfrentamento das doenças.

Utilização de Plantas Medicinais no SUS

Ao final da década de 1970, a OMS cria o Programa de Medicina Tradicional que recomenda aos estados-membros o desenvolvimento de políticas públicas para facilitar a integração da medicina tradicional e da medicina complementar alternativa nos sistemas nacionais de atenção à saúde, assim como promover o uso racional dessa integração (BRASIL, 2006).

O Governo Federal por meio da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovou o Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006, no qual estabeleceu diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações pelos diversos parceiros em

torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país.

Para Brasil (2006), entre todas as Práticas Integrativas e Complementares no SUS, as plantas medicinais e fitoterapia, são os mais presentes no Sistema, e a maioria das experiências ocorre na Unidade Básica de Saúde (UBS).

As plantas medicinais e seus derivados estão entre os principais recursos terapêuticos utilizados e vêm, há muito, sendo utilizados pela população brasileira nos seus cuidados com a saúde, seja na Medicina Tradicional/Popular ou nos Programas Públicos de Fitoterapia no SUS, alguns com mais de 20 anos de existência (BRASIL, 2006).

Uso da fitoterapia e plantas medicinais em comunidades carentes

A prática da fitoterapia como alternativa na medicina popular é bastante utilizada e valorizada principalmente nas comunidades rurais e populações carentes (ALVES *et al.*, 2015).

Como marco importante para a fitoterapia, cita-se a Declaração de Alma-Ata, de 1978, que reconheceu o uso das plantas medicinais e dos fitoterápicos com finalidade profilática, curativa e paliativa (IBIAPINA *et al.*, 2014).

Em 1991, a OMS reforçou a importante contribuição da medicina tradicional na prestação de assistência social, especialmente às populações de comunidades que têm pouco acesso aos sistemas de saúde (BRASIL, 2012). Pois muitos dos seus moradores são oriundos do interior, onde é frequente a prática do uso de plantas medicinais e também porque, diante da falta do medicamento alopático, muitos procuram a os vegetais como última saída (OLIVEIRA, FÉRRER e FIGUEIREDO, 2008).

Para Brasil (2012) o desenvolvimento do setor de plantas medicinal e fitoterápico pode se configurar como importante estratégia para o enfrentamento das desigualdades regionais existentes em nosso país, podendo prover a necessária oportunidade de inserção socioeconômica das populações de territórios caracterizados pelo baixo dinamismo econômico e indicadores sociais precários.

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo fazer um levantamento Etnobotânico das plantas medicinais utilizadas por moradores do sítio Cachoeira na cidade de Missão Velha, Ceará.

2 | METODOLOGIA

Local e caracterização da área de estudo

Localizada na Microrregião Cariri, Sul Cearense, a cidade de Missão Velha é um município localizado ao Sul do estado do Ceará (Figura 01). Latitude (S) 7° 14' 59", Longitude (WGr) 39° 08' 35", com pouco mais de 35,409 mil habitantes. Possui clima Tropical Quente

Semiárido Brando e Tropical Quente Semiárido. Sua Vegetação é composta por Floresta Caducifólia Espinhosa, Floresta Subcaducifólia Tropical Pluvial, Floresta Subcaducifólia Tropical Xeromorfa e Floresta Subperenifólia Tropical PluvioNebular. (IBGE, 2010, IPECE, 2017).

A cidade apresenta algumas comunidades, dentre elas a comunidade do Sítio Cacheira, que se localiza após o Geossítio Cacheira de Missão Velha, a cerca de cinco quilometro do centro da cidade, sendo de fácil acesso aos moradores que costumam fazer muito o uso de plantas medicinais.



Figura 01 – Mapa da cidade de Missão Velha com seus distritos.

Fonte: Missão Velha, Ceará - Bing Mapas

Coleta de dados

Foi traçado um método baseado na pesquisa etnobotânica, caracterizada como um estudo de caso de natureza quantqualitativa: quantitativa, com intuito de obter uma amostragem probabilística do total de sujeitos entrevistados, e qualitativa, na forma como os dados foram obtidos e analisados. Foram realizadas as seguintes etapas: levantamento bibliográfico; pesquisa de campo, e análise de dados.

Devido a comunidade do sítio Cachoeira ser muito grande, inicialmente foi visitado a Secretaria de Saúde da Cidade e posteriormente entramos em contato com a Agente de Saúde da comunidade para sabermos quantas casas existiam no local, e assim sabermos nossa amostragem, para que o questionário fosse aplicado no mínimo em 50% das moradias da localidade

Em visitas às residências dos moradores, foi aplicado um questionário semiestruturado, composto por oito perguntas relacionadas com a etnobotânica. Dividimos esse questionário em duas partes, na primeira parte buscamos a caracterização do perfil dos moradores quanto à idade, gênero, e aquisição do conhecimento. A segunda parte consistirá na coleta de dados sobre o conhecimento e utilização das plantas medicinais, quanto às partes utilizadas, formas de preparo e modos de obtenção das plantas.

Participaram 37 moradores residentes da comunidade do sítio Cachoeira de Missão Velha, tendo como critérios de inclusão: ser moradores da comunidade, ser maior de idade, e que aceitaram participar do estudo.

Os dados coletados foram analisados e expressos em gráficos e tabelas utilizando a ferramenta Microsoft Word/Excel. Conforme instruções da Resolução 466/12 para pesquisas com seres humanos, todas as pessoas entrevistadas durante a execução da pesquisa assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 37 participantes da pesquisa, destas 25 do sexo feminino e 12 do sexo masculino, havendo assim, uma grande prevalência de mulheres participantes da pesquisa. Badke *et al.* (2012), aponta que os cuidados da saúde no seio familiar era estreitamente de responsabilidade das mulheres, tornando-as assim, a principal ferramenta de relação entre as plantas e o homem. Para Araújo (2016), as mulheres eram curadoras, detentoras de saberes, tinham sensibilidade para observar a natureza e utilizá-la para diversas finalidades. E isso pode ser justificado pelo fato de que as mulheres são detentoras dos cuidados da família e geralmente ela possui um conhecimento maior sobre plantas.

A faixa etária variou entre 19 a 83 anos, porém a grande maioria dos entrevistados está na faixa dos 30 aos 77 anos (Tabela 01). Esse resultado foi similar ao encontrado no trabalho de Battisti *et al.*, 2013.

FAIXA ETÁRIA	
19 á 30 anos	1
31 á 42 anos	10
43 á 54 anos	3
55 á 65 anos	8
66 á 77 anos	10
78 á 83 anos	5

Tabela 01 – Faixa etária dos entrevistados.

Fonte: dados da pesquisa

Em relação ao nível de escolaridade, concentrou-se principalmente entre ensino fundamental incompleto com 15 participantes, ensino fundamental completo com 20 participantes, ensino médio incompleto e ensino médio completo com ambos um participante (Tabela 02).

ESCOLARIDADE	
Ensino Fundamental Incompleto	15
Ensino Fundamental Completo	20
Ensino Médio Incompleto	1
Ensino Médio Completo	1

Tabela 02- Nível de escolaridade dos participantes.

No estudo, ficou evidenciado o conhecimentos sobre as plantas medicinais dos moradores no qual é tido como uma tradição e é repassada para as gerações seguintes, e mesmo com os avanços na área da farmacologia é bastante comum a utilização dos conhecimentos populares voltados as plantas medicinais.

Das plantas indicadas no estudo, tivemos um total de 25 citações, nas quais se destaca pela grande quantidade de indicações, o Capim-santo, com 14 citações; a Erva-cidreira, com 17 citações; e o Hortelã, com 18 citações. Em relação as partes mais utilizadas das plantas, as folhas foram as mais citadas com um total de 16 citações. Isso pode ser explicado devido ao fato de que independente do clima, as plantas apresentam folhas durante todo ano (Tabela 03).

Planta Utilizada	Parte Utilizada	Forma de Uso	Finalidade de Uso	Nº de Citações
Capim Santo	Folha	Chá	Calmante Gripe	14
Erva Cidreira	Folha	Chá	Calmante Dor de Barriga Dor de Cabeça Dor de Estômago Pressão	17
Laranjeira	Folha	Chá	Gripe Calmante Gastura	06
Malva Corama	Folha	Chá Lambedor	Gripe Anti-inflamatório Tosse	07
Malva Santa	Folha	Chá Lambedor	Gripe Dor	05
Malva Sete Dor	Folha	Chá	Gripe Mal Estar	02
Malva do Reino	Folha	Lambedor	Gripe Rouquidão Tosse	05
Hortelã	Folha	Lambedor Chá	Gripe Dor de Cabeça Tudo Aumenta a Imunidade Febre Dor no Corpo	18

Arruda	Folha	Chá Cheirar	Dor de Ouvido Dor de Cabeça Dor no Corpo Dor Gripe Febre	08
Romã	Casca	Lambedor	Dor de Garganta Gripe	03
Boldo	Folha	Chá	Dor de Barriga Digestão Mal Estar	08
Aroeira	Casca	Banho	Coceira Anti-inflamatório Para a Pele	03
Aranto	Folha	Chá	Anti-inflamatório	01
Babosa	Folha	Gel	Cicatrizante	01
Alho Roxo	Caroço	Chá	Anti-inflamatório	01
Cebola	Bulbo	Chá Lambedor	Anti-inflamatório	01
Endro	Semente	Chá	Pressão	01
Pau Ferro	Vargem	Molho	Dor nos Ossos	01
Alecrim	Folha	Chá	Calmante	01
Marcela	Folha	Chá	Digestão	02
Anador	Folha	Chá	Dor Muscular	01
Cibalena	Folha	Chá	Dor de Cabeça	01
Maracujá	Casca	Chá	Pressão Alta	01
Agrião	Botão Floral	Chá	Falta de Ar Dor	02
Umburana	Casca Semente	Molho	Gripe Anti-inflamatório	01

Tabela 03- Relação de plantas medicinais citadas pelos participantes.

Quanto a sua finalidade de uso, o Capim-santo é utilizado em forma de chá, e possui propriedades calmante e para a gripe. Além das propriedades citadas pelos entrevistados Vilar (2019), em seu trabalho Plantas Medicinais um Guia Prático, aponta outras propriedades além das citadas como hipotensor, sedativo, antiespasmódico, antimicrobiano, digestiva em casos de gases intestinais, relaxante muscular e analgésico.

A Erva-cidreira de acordo com os entrevistados, é utilizada em forma de chá, como calmante, para dor de barriga, dor de cabeça, dor de estômago, e para pressão. Ainda em seu trabalho Plantas Medicinais um Guia Prático, Vilar 2019, aponta algumas atividades terapêuticas que corroboram com as descritas pelos entrevistados, como: ação sedativo, ligeiramente hipnótico, antidiarreico, insônia, anti-hipertensivo, enxaqueca.

Quanto ao Hortelã, é utilizada em forma de chá e lambedor, para a gripe, dor de cabeça, aumenta a imunidade, febre, dor no corpo e “tudo”. Battisti *et al.*, 2013, em seu

trabalho, reforça as atividades citadas acima, e aponta outras atividades, como: anti-inflamatória, sendo assim eficazes para sintomas da gripe, resfriado, rinite e sinusite. Atua no alívio da febre, dor de cabeça, dor de barriga, dor de garganta e tosse, possuindo ainda efeitos calmante, anti-hipertensivo, cicatrizante e elimina os vermes.

As folhas tem sido as partes mais citadas, e isso se dá pelo fato de serem de fácil coleta e estarem disponíveis no decorrer de todo o ano. Pasa, Soares e Guarim Neto (2005), em seus estudos apontam que o uso das folhas trazem menos riscos de extinção para as espécies vegetais, contribuindo assim, para a conservação ambiental. Dentre as formas de utilização, observa-se uma predominância no uso em forma de Chás com dezenove citações e em seguida, na forma de Lamedor com seis citações.

4 | CONCLUSÃO

Os integrantes da comunidade do sítio Cachoeira de Missão Velha, possuem uma grande riqueza cultural voltada à utilização das plantas medicinais, nas quais é repassada ao longo das suas gerações. E isso contribui para o conhecimento popular da comunidade, mostrando assim que o conhecimento é adquirido ao longo do tempo através das práticas e utilizações das plantas dentro da comunidade, onde quase sempre esses conhecimentos e práticas são as principais fontes dos cuidados de saúde dentro do seio familiar.

É notório que a maioria das plantas citadas são exóticas e de fácil acesso, e que a parte mais utilizada é folha, usada na forma de chá. Assim, é de extrema importância os estudos etnobotânicos não só na preservação de conhecimento como para futuras pesquisas de produtos naturais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro para que a pesquisa fosse realizada.

REFERÊNCIAS

ALVES, Jayra. Et al. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e o cuidado da saúde primária: um estudo de caso da comunidade rural de Mendes, São José de Mipibu/RN. **Carpe Diem: Revista Cultural e Científica do UNIFACEF.** v. 13, n. 1, 2015. Abr./Set. 2015.

ARAÚJO, Bruna. **Raízes da Cura: os saberes e as experiências dos usos de plantas medicinais pelas meizinheiras do cariri cearense.** 2016. 164f. Dissertação (Mestrado) Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

BADKE, MR. Et al. Saberes e práticas populares de cuidados em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto e Contexto Enfermagem**, p. 363-370, Florianópolis, abr./jun., 2012.

BATTISTI, Caroline. Et al. Plantas Medicinais Utilizadas no Município de Palmeiras das Missões, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 3, p. 338-348, jul./set., 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. ISBN 85-334-1092-1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica; n. 31. ISBN 978-85-334-1912-4.

IBIAPINA, Waléria. Et al. Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do sus. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**. V. 12, n. 1, p. 58-68, Jun. 2014.

MANGUEIRA, Suellen. Et al. Saber Feminino: Plantas Medicinais, Identificação, Cultivo e Uso. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE AGROECOLOGIA, n. 2, 2020, São Cristóvão. **ANAIIS [...]**, Sergipe: Revista de Agroecologia, 2020.

PARENTE, Leila. et al. *Calêndula officinalis*: características, propriedades químicas e terapêuticas. **Revista Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, v. 6, n. 2, p. 165-169, 2002.

PASA, Maria Corette; SOARES, João Juares; GUARIM NETO, Germano. Estudo etnobotânico na comunidade de Conceição-Açu (alto da bacia do rio Aricá Açu, MT, Brasil). **Acta botânica brasílica**, v. 19, p. 195-207, 2005.

SANTIAGO, Sabrina. **Uso de plantas medicinais por raizeiros da caatinga**. 2018. 26f. Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva), Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2018.

RIBEIRO, Simone. MELO, Nyrreyne. BARROS, Arthur. Etnoconhecimento de pequenos agricultores tradicionais sobre plantas medicinais no tratamento de dores pelo trabalho. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional/Brazilian Journal of Occupational Therapy da UFSCar**, São Carlos, v. 24, n. 3, p. 563-574, 2016.

TEIXERA, Alrieta. et al. Conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais no município de Sobral – Ceará, Brasil. **SANARE: Revista de Políticas Públicas**. v. 13, n. 1, p. 23-28, jan./jun. 2014.

VILAR, Daniela de Araújo et al. **Plantas medicinais: Um Guia Prático**, 2019.

IBGE, 2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/missao-velha/panorama>. Acesso em: 12/08/2021.

IPECE, 2017. Disponível em: https://www.ipece.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/45/2018/09/Missao_Velha_2017.pdf. Acesso em: 12/08/2021.

OLIVEIRA, R. R. C. de.; FÉRRER, J. A. da C.; FIGUEIREDO, C. A. de. Educação em saúde e o uso de plantas medicinais como estratégias de enfrentamento das doenças mais comuns em uma comunidade carente. In: ENCONTRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 10, 2008, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 2008.

CAPÍTULO 19

A SAÚDE FÍSICA E MENTAL DO SERVIDOR PENITENCIÁRIO COMO FERRAMENTA PARA UMA GESTÃO PRISIONAL EFICIENTE

Data de submissão: 02/01/2025

Data de aceite: 02/01/2025

Elisabete Chaves da Silva Silveira

Estela Beck Müller

Vivian de Souza Cezar

Fernanda Almada Fossati Fritsch

Claudio Renato Zamora

Cláudio Adriano Adolfo Silveira

Rosciélen Moreira de Moraes

Mariana Barizon

Declaro que sou autora deste Trabalho de Conclusão de Curso. Declaro também que o mesmo foi por mim elaborado e integralmente redigido, não tendo sido copiado ou extraído, seja parcial ou integralmente, de forma ilícita de nenhuma fonte além daquelas públicas consultadas e corretamente referenciadas ao longo do trabalho ou daqueles cujos dados resultaram de investigações empíricas por mim realizadas para fins de produção deste trabalho. Assim, declaro, demonstrando minha plena consciência dos seus efeitos civis, penais e administrativos, e assumindo total responsabilidade caso se configure o crime de plágio ou violação aos direitos autorais.

RESUMO- Os benefícios das atividades físicas para o bem estar do servidor penitenciário como ferramenta de gestão no sistema prisional brasileiro que apresenta tantas vulnerabilidades. Na atual conjuntura do sistema penal observa-se elevado número de servidores acometidos de doenças ocupacionais, desencadeadas pela atividade exaustiva típica da execução penal, quer pelo ambiente insalubre e precário, quer pela carga emocional da convivência com pessoas privadas de liberdade. A gestão prisional deve preocupar-se com a saúde física e mental de seus servidores estimulando projetos e atividades que estimulem a prática de exercícios físicos, bem como a terapia ocupacional a fim de evitar transtornos desta natureza vinculados ao trabalho. O servidor penitenciário constitui ferramenta humana essencial para a execução penal e, por isso, assim como a gestão preocupa-se com o atendimento às necessidades fundamentais dos presos, faz se imprescindível com primazia no princípio da dignidade da pessoa humana que exista medidas de proteção ao desenvolvimento profissional saudável dos trabalhadores do sistema prisional brasileiro.

PALAVRAS-CHAVE: Servidor Penitenciário. Saúde física e mental. Gestão

Prisional. Dignidade da pessoa humana. Ferramentas execução penal eficiente. Sistema prisional brasileiro.

1 | INTRODUÇÃO

A realidade do sistema prisional brasileiro impressiona pelas inúmeras precariedades e carências que possui, desencadeando para os agentes executores deste encarceramento uma sobrecarga física e mental muito mais expressiva e acentuada que em outras atividades laborais.

Neste cenário de descaso e violência encontram-se os servidores penitenciários nas mais diversas regiões do território brasileiro e no desempenho de diferentes funções dentro do sistema, incumbidos da nobre missão de gerir estabelecimentos penais de diferentes portes e demandas da maneira mais eficiente possível, alicerçados nos princípios da administração pública como a legalidade, igualdade, eficiência, probidade entre outros.

Diante disso, os gestores prisionais necessitam voltar o olhar para os cuidados com a saúde física e mental de seus servidores, pois, o recurso humano se constitui em peça fundamental para o bom desempenho das atividades na execução penal.

A questão aqui analisada preocupa-se em estimular boas práticas voltadas ao desempenho eficiente das funções dentro do sistema carcerário além do preparo técnico-profissional exigido, mas objetiva trazer à baila os cuidados físicos e mentais que uma gestão de excelência deve ter com seus servidores penitenciários a fim de evitar o desencadeamento de doenças relacionadas ao excesso e, ou desgaste laboral.

Objetiva-se trazer a discussão a importância de desenvolver estratégias de estímulo à prática de atividades físicas e psicológicas dentro do cotidiano dos servidores da execução penal, a fim de aliviar a carga deixada pelo desenvolvimento de um trabalho em um ambiente conturbado e, por muitas vezes, infelizmente, caótico, como se apresenta a realidade do sistema carcerário no Brasil.

O estudo em pauta justifica-se pelo princípio primordial da dignidade da pessoa humana, ápice de todo ordenamento jurídico brasileiro, ao desdobrar-se na preocupação das gestões atuais com a sanidade físico-emocional de seus servidores que contribui para o bom desempenho das atividades, bem como, para o desenvolvimento sustentável e saudável dos agentes penitenciários.

O método a ser adotado neste trabalho científico é o da pesquisa bibliográfica através de estudos e conceitos desenvolvidos sobre a gestão prisional, as doenças desenvolvidas pelos profissionais da segurança pública, bem como, formas de afastamento das consequências destas enfermidades relacionadas ao trabalho.

2 | DESENVOLVIMENTO

O Brasil possui grandes deficiências nos estabelecimentos penais como a falta de estruturas físicas adequadas e salubre, poucos servidores para desenvolver as atividades típicas da execução penal, precariedade nas mais diversas assistências que o apenado necessita quer de higiene pessoal, saúde, educação, religião, jurídica entre outras, que em conjunto culminam em um colapso de todo o sistema prisional do país.

Diante disso, com vulnerabilidades em quase todas as áreas das instituições prisionais se torna muito árduo o trabalho do servidor em gerir um sistema colapsado. No entanto, as atividades precisam ser realizadas e acabam exigindo dos agentes executores da pena uma constante “resiliência”, para atender as mais variadas demandas frente à necessidade de inúmeros recursos.

Portanto, discutir os problemas na execução penal atualmente é voltar-se para o agente executor do sistema de forma ampla, incluindo não somente o aspecto de exímio preparo técnico-profissional, mas também, a saúde física e mental desta categoria de servidores para o bom desempenho de suas funções.

2.1 Da Gestão Prisional

Os gestores dos estabelecimentos penais constituem-se dos próprios servidores efetivos do órgão responsável pela administração penitenciária, escolhidos por superiores hierárquicos após uma análise de perfil e enquadramento dentro das formações exigidas pela Lei de Execução Penal e a partir disso, tomarem frente às atividades prisionais de um estabelecimento determinado.

A palavra gestão está atrelada à administração que, por conseguinte, compreende um conjunto de atividades e ações para um objetivo determinado, como se observa: A palavra administração vem do latim *ad* (direção, tendência para) e *minister* (subordinação ou obediência), e significa aquele que presta um serviço ao outro [...] A tarefa da Administração passou a ser a de interpretar os objetivos propostos pela organização e transformá-los em ação organizacional por meio de planejamento, organização, direção e controle, a fim de alcançar tais objetivos, garantindo a competitividade. (ANDUJAR, ANDRÉIA MARTINS, 2010, p.18)

Em relação à administração propriamente pública que se evidencia nos estabelecimentos prisionais do Brasil, pode-se afirmar que princípios específicos e direcionados atrelam à atividade Estatal e, portanto, devem estar pautadas todas as ações geridas pelos servidores públicos consoante caput do artigo 37 da Carta Magna: *“A administração pública direta e indireta de qualquer dos Poderes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios obedecerá aos princípios de legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade e eficiência [...]”*

Os estabelecimentos penais são administrados pela figura do diretor que constitui-

se no responsável administrativo daquele presídio, sendo-lhe exigido de acordo com o artigo 75 e incisos da Lei de Execução Penal o seguinte:

Art. 75. O ocupante do cargo de diretor de estabelecimento deverá satisfazer os seguintes requisitos:

I - ser portador de diploma de nível superior de Direito, ou Psicologia, ou Ciências Sociais, ou Pedagogia, ou Serviços Sociais;

II - possuir experiência administrativa na área;

III - ter idoneidade moral e reconhecida aptidão para o desempenho da função.

Parágrafo único. O diretor deverá residir no estabelecimento, ou nas proximidades, e dedicará tempo integral à sua função.

Nota-se nitidamente as aptidões e exigências para a ocupação de um cargo administrativo dentro dos estabelecimentos prisionais, traduzindo em um cuidado do legislador ao permitir que um servidor do sistema venha a gerir um presídio, estando, no entanto, capacitado para essa atribuição.

Além dos diretores dos estabelecimentos que são os gestores dos estabelecimentos penais propriamente ditos, tem-se várias funções de direção, assessoria e chefia como se extraí dos artigos seguintes, bem como, se dará a ascensão profissional dentro da instituição:

Art. 76. O Quadro do Pessoal Penitenciário será organizado em diferentes categorias funcionais, segundo as necessidades do serviço, com especificação de atribuições relativas às funções de direção, chefia e assessoramento do estabelecimento e às demais funções.

Art. 77. A escolha do pessoal administrativo, especializado, de instrução técnica e de vigilância atenderá a vocação, preparação profissional e antecedentes pessoais do candidato.

§ 1º O ingresso do pessoal penitenciário, bem como a progressão ou a ascensão funcional dependerão de cursos específicos de formação, procedendo-se à reciclagem periódica dos servidores em exercício.

Tais dispositivos contemplam regramento em relação aos servidores que exercerão dentro do sistema prisional cargos de gestão e, por isso, estarão à frente das mais variadas atividades de execução e, portanto, também exercerão o controle e gerenciamento sobre demais servidores a eles subordinados.

Destaca-se aqui a influência exercida pelo administrador sobre os agentes a seu comando, bem como, a espécie de gestão a ser desenvolvida que poderá ou não, contribuir na melhoria do ambiente prisional e na autoestima deste aparato humano.

Nesse interim, ressaltamos a importância de uma gestão humanizada e por isso, diferenciada de modelos clássicos e científicos já adotados como frisam os autores:

Com a abordagem humanística da Administração, a Teoria Administrativa passa por uma revolução conceitual: a transferência da ênfase na tarefa.

Administração Científica, e na estrutura organizacional, Teoria Clássica, para a ênfase nas pessoas que trabalham nas organizações. (ANDUJAR, ANDRÉIA MARTINS, 2010, p.51)

Ora, esse pensamento revolucionário do início do século XX trazia nitidamente em seu escopo a necessidade de uma administração voltada para os seus colaboradores, superando as estruturas organizacionais e mesmo o resultado material alcançado pelas organizações econômicas.

Recentemente houve a inclusão no artigo 144 da CF/88 que trata sobre os integrantes da Segurança Pública do inciso VI, que reconhece os agentes penitenciários a níveis estaduais e federal como polícias penais:

Art. 144. A segurança pública, dever do Estado, direito e responsabilidade de todos, é exercida para a preservação da ordem pública e da incolumidade das pessoas e do patrimônio, através dos seguintes órgãos:

VI - polícias penais federal, estaduais e distrital.

§ 5º-A. Às polícias penais, vinculadas ao órgão administrador do sistema penal da unidade federativa a que pertencem, cabe a segurança dos estabelecimentos penais. (Redação dada pela Emenda Constitucional nº 104, de 2019)

Essa inovação trás com certeza muitas mudanças ao sistema penitenciário brasileiro, principalmente, em relação às responsabilidades destes servidores aos objetivos da Segurança Pública, que estão sendo desenhados e elaborados pelas comissões internas destas instituições.

Assim, a responsabilidade destes servidores em relação ao sistema carcerário se consolida como atividade de segurança pública, trazendo reconhecimento ao sistema prisional como um todo, tanto para os servidores como para a instituição.

Diante disso, a gestão do sistema prisional torna-se um assunto latente e continuamente necessita de discussões e principalmente de ações efetivas a fim de controlar a crise existente, bem como, reconstruir um processo positivo e eficaz de aprisionamento no Brasil que englobe não somente a pessoa privada de liberdade, como também, os servidores penitenciários, executores deste sistema carcerário.

2.2 Da saúde física e mental do servidor penitenciário

Primeiramente, torna-se imprescindível destacar que o ordenamento jurídico brasileiro preceitua como fundamento o princípio da dignidade da pessoa humana que tem como um de seus escopos, garantir as necessidades essenciais para o desenvolvimento saudável da pessoa humana, como se extrai do texto constitucional:

Art. 1º A República Federativa do Brasil, formada pela união indissolúvel dos Estados e Municípios e do Distrito Federal, constitui-se em Estado Democrático de Direito e tem como fundamentos:

III - a dignidade da pessoa humana

Sendo assim, o direito de ter um ambiente de trabalho saudável encontra amparo neste princípio fundamental da República Federativa do Brasil, bem como, reconhecimento universal pelo direito Internacional consolidado na Declaração Universal dos Direitos Humanos como se observa:

Considerando que os povos das Nações Unidas reafirmaram, na Carta, sua fé nos direitos fundamentais do ser humano, na dignidade e no valor da pessoa humana e na igualdade de direitos do homem e da mulher e que decidiram promover o progresso social e melhores condições de vida em uma liberdade mais ampla,

(...)

Artigo 1

Todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e direitos. São dotados de razão e consciência e devem agir em relação uns aos outros com espírito de fraternidade.

(...)

Artigo 23

1. Todo ser humano tem direito ao trabalho, à livre escolha de emprego, a condições justas e favoráveis de trabalho e à proteção contra o desemprego.
2. Todo ser humano, sem qualquer distinção, tem direito a igual remuneração por igual trabalho.
3. Todo ser humano que trabalha tem direito a uma remuneração justa e satisfatória que lhe assegure, assim como à sua família, uma existência compatível com a dignidade humana e a que se acrescentarão, se necessário, outros meios de proteção social.

Além disso, a própria Declaração Universal preceitua a respeito da proteção ao trabalho, bem como, condições humanizadas para seu desenvolvimento, o que por sua vez, também se encontra positivado na Carta Magna, dentro dos direitos sociais do trabalho:

Art. 7º São direitos dos trabalhadores urbanos e rurais, além de outros que visem à melhoria de sua condição social:

XXII - redução dos riscos inerentes ao trabalho, por meio de normas de saúde, higiene e segurança;

Logo, trabalhar com garantias de saúde física e mental é essencial para o bom desenvolvimento das atividades laborais de qualquer trabalhador, o que se torna visivelmente acentuado em relação aos servidores da segurança pública submetidos a altos níveis de desgastes físicos e mentais.

As estatísticas revelam a crescente problemática das doenças ocupacionais, isso, não somente no Brasil, mas em todo o mundo. Tais informações parecem assustadoras, pois expõem a falta de cuidados que as organizações privadas e públicas carecem para com seu potencial de recurso humano.

De acordo com essa afirmação a revista mente cérebro em abril de 2015 publicou o artigo intitulado no “Limite do Estresse” que relatava o seguinte: “*Dados da International Stress Management Association - Isma- Brasil revelam que mais de metade dos brasileiros economicamente ativos sofre com sobrecarga profissional e com excessos que a cercam.*” (MICHAEL, CRISTINA, p.25)

Os estudos científicos revelaram também o nível altíssimo de estresse que o trabalhador pode chegar e as consequências irreparáveis que podem acarretar como prosseguem os autores: “*Mas se a situação de tensão é constante, o organismo sofre com o excesso - e surgem doenças. Há casos extremos em que o estresse prolongado é capaz até mesmo de levar à morte*”.

Ainda dentro da linha de pesquisa científica de patologias aponta-se uma disfunção à saúde dos trabalhadores denominada “síndrome de Burnout” que surgiu e consiste de acordo com a revista portal ciência e vida, edição 129, publicada em novembro de 2016 no artigo “Como enfrentar a síndrome de Burnout?” no seguinte:

O nome dessa síndrome foi dado por um psicanalista naturalizado norte-americano chamado Herbert Freudenberg. Ele sentiu na pele um verdadeiro esgotamento profissional nos anos de 1970. Deu o nome a esse esgotamento do trabalho de burnout. Pode ser traduzido livremente para o português como burn out = fogo que vai apagando aos poucos. É possível definir, também, como o velho e simples esgotamento.” (Sofia Bauer, 2016, p.24)

O desencadeamento desta doença em específico está associada ao trabalho excessivo e também atinge trabalhadores de segmentos específicos mais propícios a um ambiente e rotina de sobrecarga física e emocional como ocorre na atividade desenvolvida pelos profissionais penitenciários consoante apontam esses estudos: ”*Entretanto, infelizmente, observa-se que essa patologia tem atingido pessoas de várias áreas com mais facilidade, como as de saúde, segurança pública, os bancários, quem trabalha com educação [...]”* (Sofia Bauer, 2016, p.28)

O estudo em tela expressa fidedignamente a situação preocupante que classes específicas de servidores como da segurança pública estão expostos diante das condições desfavoráveis de trabalho, o que pode desencadear doenças ocupacionais, algumas delas com danos irreversíveis para a vida do trabalhador, como pontuou o estudo em análise.

Insta ressaltar, a realidade vivida pelos servidores penitenciários, ao suportar uma carga física e emocional elevada, consumindo suas forças e energias além do limite aceitável da atividade profissional, afetando diretamente a vida familiar e comunitária destes servidores públicos, desencadeando, por conseguinte, o surgimento das mais diversas patologias.

Dante deste lamentável cenário é necessário o olhar das gestões prisionais imediatas, bem como, de toda estrutura superior hierárquica das instituições prisionais voltado aos servidores penitenciários, a fim de discutir formas de diminuir os danos causados à saúde

destes trabalhadores e desenvolver práticas saudáveis como, por exemplo, a promoção de atividades físicas laborais, bem como, assistência psicológica em grupo e individual ao efetivo funcional.

3 | CONCLUSÃO

Como foi exposto neste artigo, o sistema penitenciário brasileiro requer muito investimentos e preocupações dos órgãos públicos, pois passa há alguns anos por um colapso em que vidas humanas são depositadas em lugares em condições péssimas de permanência.

No entanto, a problemática do sistema carcerário engloba além dos indivíduos cerceados de liberdades, mas, inclui também os servidores penitenciários que realizam o manejo dos estabelecimentos penais, passando pelos administradores e alcançando os agentes de todas as modalidades e especializações que compõem o quadro efetivo de um estabelecimento prisional.

Assim, busca-se um sistema prisional que proporcione o cumprimento o mínimo de dignidade inerente à pessoa privada de liberdade, bem como, proporcione o cumprimento da pena em local adequado com suas condições pessoais, além de possibilitar a sua recuperação e reinserção social.

Contudo, a preocupação com o sistema prisional defasado deve incluir também os agentes prisionais que são os responsáveis pela execução da pena, para que também estejam incorporados na missão de melhoria das condições de trabalho dos estabelecimentos carcerários, não somente como servidores atuantes do processo, mas como pessoas humanas que também necessitam de cuidados e investimentos por parte do poder público.

Procura -se refletir com esse artigo, a realidade vivida dentro do sistema penitenciário pelos seus pelos agentes que acaba agredindo pela sobrecarga física e emocional depreendida rotineiramente na execução das tarefas, consumindo rapidamente energias além do limite aceitável da atividade profissional, acarretando consequências na vida familiar e comunitária destes servidores públicos, desencadeando, por conseguinte, o surgimento das mais diversas doenças ocupacionais.

Por isso, comprehende as ações de melhorias ao sistema prisional capacitar seus servidores nas mais diversas áreas de desenvolvimento, bem como, cuidar de seu bem estar físico e mental, a fim de evitar os mais diversos problemas de ordem física e psicológica que acabam por incapacitá-los para as atividades laborais pelo desenvolvimento doenças ocupacionais, como a síndrome de *burnet*, ou mesmo levando à estágios terminais como apontado pelos estudos científicos.

Diante disso, às gestões prisionais incumbem também, refletir e tomar atitudes positivas em prol da saúde física e emocional dos servidores penitenciários, desenvolvendo

projetos voltados ao equilíbrio da vida profissional e pessoal de seus agentes, ao estimularem a atividade física e psicológica como instrumentos eficazes na diminuição e controle de enfermidades desenvolvidas no âmbito do sistema carcerário.

REFERÊNCIAS

BRASIL: Constituição Federal 1988. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituaocompilado.htm - acessado em 31.08.2021

BRASIL: Lei de Execução Penal http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7210.htm acessado em 31.08.2021

BRASIL Declaração Universal dos Direitos Humanos :http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1990-1994/d0592.htm acessado em 31.08.2021

ANDUJAR, A; MARTINS, A. A. M.. MODELOS DE GESTÃO. Florianópolis: 2º ed. revista e atual., 2010.

COAN, M. **Sistemas e Políticas Públicas**. Florianópolis: 2. ed. Publicação IF-SC, 2011.

BAUER, S. Como enfrentar a SÍNDROME de BURNOUT? Revista Psique Ciência&Vida, São Paulo, Ano X, Ed. 129 editora escala., p. 24-29, nov. 2016.

LEITER, M; MASLACH, C. **No limite do estresse**. Revista mentecérebro. São Paulo: abril de 2015.

JOSÉ WEVERTON ALMEIDA-BEZERRA - Possui graduação em Ciências Biológicas (Licenciatura) pela Universidade Regional do Cariri - URCA (2017), Especialista em Microbiologia pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante - FAVENI (2020), e possui Mestrado (2020) e Doutorado (2023) em Biologia Vegetal pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, com foco em Botânica Aplicada e Etnobotânica. Atualmente, é Bolsista de Pós-Doutorado no Departamento de Química Biológica (PPQB) da Universidade Regional do Cariri - URCA. Foi listado no ranking AD Scientific Index (2024) como um dos principais pesquisadores (25º lugar) da Universidade Regional do Cariri. A Dra. Almeida-Bezerra atuou como professora no programa de Ciências Biológicas da URCA, Campus Missão Velha, ministrando cursos como Microbiologia, Parasitologia, Tese I, Tese II e Entomologia. Além disso, atuou como docente no Departamento de Ciências Biológicas do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Pública da URCA. É membro das equipes de pesquisa do Laboratório de Micologia Aplicada do Cariri (LMAC) e do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular (LMBM), ambos da URCA. Sua especialidade reside na investigação das atividades biológicas de produtos naturais e sintéticos contra agentes etiológicos de doenças infecciosas e parasitárias. Além disso, ele é revisor *ad hoc* de vários periódicos, como *Antibiotics-Basel* (ISSN: 2079-6382; IF: 5.222) e *Ciências Aplicadas* (ISSN: 2076-3417; IF: 2.835).

LUCAS YURE SANTOS DA SILVA - Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Regional do Cariri (URCA), onde também concluiu o Mestrado em Química Biológica. Atualmente cursando doutorado na mesma área, com foco em pesquisa farmacológica pré-clínica de produtos naturais no Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM). Sua jornada acadêmica tem sido marcada pelo desenvolvimento de pesquisas científicas voltadas para a compreensão dos mecanismos de ação de compostos naturais com potencial terapêutico, contribuindo para o avanço do conhecimento em farmacologia. Ele é revisor da revista *Chemistry & Biodiversity* (ISSN: 1612-1880; IF: 2.3).

SEVERINO DENICIO GONÇALVES DE SOUSA - Professor Adjunto, de Anatomia Humana para curso de medicina, da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá - UFMT. Foi Professor, efetivo, de Anatomia Humana, na Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF-GV. Licenciado em Ciências Biológicas pela Universidade Regional do Cariri, URCA (2015). No decorrer da graduação, atuou como monitor do Laboratório de Anatomia Humana (2010-2013) e foi aluno do Programa de Iniciação Científica da referida instituição no período de (2013-2015), com financiamento do CNPq. Especialista em Anatomia Humana (2023). Mestrado, área de concentração ciência MORFOFUNCIONAIS, pelo departamento de Anatomia Humana do Instituto de Biomédicas da Universidade de São Paulo, ICB/USP (2017). Doutorado pelo Departamento de Cirurgia da FMVZ/USP (2023). No

doutorado, dedicou-se integralmente ao estudo da Anatomia Humana, tendo como tema de pesquisa o estudo do osso etmóide humano. Foi auxiliar de ensino nos cursos de odontologia, farmácia, fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia da USP, por meio do Programa de Aperfeiçoamento ao Ensino (PAE), da Pós-Graduação. Atualmente é associado à Sociedade Brasileira de Anatomia Humana e colabora ativamente junto aos museus de Anatomia Humana e Veterinária da USP.

A

Antimicrobianos 167, 168, 169, 170, 172, 173, 175, 178
Atenção primária 147, 149, 155, 233, 270, 277

B

Bioprospecção 107, 108, 109, 110, 124, 127, 130
Biotecnologia 107, 108, 109, 110, 119, 120, 121, 124, 130

C

Câncer 73, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 128, 129, 130, 133, 135, 138, 139, 141, 143, 144, 153, 217
Cetoconazol 46, 47, 48, 49, 52, 53, 55, 56, 57, 58
Cirurgia 40, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 157, 184, 190, 192, 193, 212, 287
Colangiocarcinoma 217, 218, 219, 221, 222, 223
Condição pulmonar 228
Condições alérgicas 158, 160, 163, 165
Conjuntivite 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165
Construção civil 70, 71, 72, 75, 78, 79, 80, 118

D

Diagnóstico 252, 253
DPOC 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236

E

ECG 252, 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267
Edição gênica 137, 219
Enfermagem 1, 15, 21, 23, 37, 39, 41, 42, 44, 45, 147, 180, 249, 250, 276
Etnobotânica 268, 269, 272, 287

F

Físico-química 46, 211
Fotoproteção 108, 124, 125, 129, 130

G

Genética 85, 102, 110, 116, 120, 121, 136, 137, 138, 139, 141, 145, 228, 242,

- 249
- Gestação 25, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 154, 156, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 248, 249, 250
- Gestão pública 1, 4, 9, 17, 19, 21, 22
- H**
- Hospital 1, 2, 4, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 60, 90, 91, 168, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 213, 249
- I**
- Imagen corporal 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157
- Imunoterapia 84, 85, 95, 97, 101, 102, 103, 111, 123, 139, 158, 160, 162, 163, 164, 165, 217, 218, 222, 223
- Infecção 43, 44, 47, 102, 141, 168, 174, 176, 183, 190, 193, 209, 229, 233
- Insatisfação sexual 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157
- Inteligência artificial 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 218, 223, 252, 253, 254, 260, 261, 262, 264
- L**
- Litíase 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 193, 194, 195, 203, 204, 209, 210, 211, 212, 213, 214
- M**
- Medicamento 46, 55, 86, 96, 139, 141, 171, 176, 190, 195, 196, 197, 199, 200, 216, 222, 234, 271
- Medicina 15, 22, 59, 60, 66, 67, 85, 103, 139, 155, 157, 178, 179, 199, 213, 215, 219, 249, 256, 270, 271, 287
- Missão velha 268, 269, 271, 272, 273, 276, 287
- Mortalidade 13, 26, 32, 33, 34, 35, 37, 103, 109, 123, 171, 176, 208, 217, 218, 219, 221, 223, 228, 229, 241, 243, 252, 259
- O**
- Óbito fetal 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 246
- Obra 4, 10, 12, 15, 70, 71, 72, 75, 77, 79
- OMS 26, 40, 42, 43, 44, 78, 82, 109, 115, 117, 171, 173, 198, 200, 210, 228, 270, 271
- P**
- Paciente 31, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 84, 90, 91, 96, 97, 101, 103, 122, 123, 137, 138, 139, 141, 143, 163, 164, 165, 170, 174, 183, 184,

- 188, 189, 190, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 208, 209, 210, 211, 227, 228, 229, 233, 234, 235, 241, 245, 246, 253, 259, 260
- Pele 48, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 97, 98, 99, 101, 103, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 128, 129, 130, 133, 191, 275, 284
- Plantas medicinais 128, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 275, 276, 277
- Prurido 46, 159, 162, 163

Q

- Qualidade do ar 70, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82

R

- Rinite 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 276
- Robótica 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68

S

- Saúde 1, 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 57, 58, 61, 68, 70, 71, 73, 74, 78, 79, 83, 84, 86, 90, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 103, 105, 107, 109, 111, 112, 114, 115, 117, 118, 123, 126, 130, 133, 134, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156, 160, 161, 165, 168, 170, 173, 174, 176, 181, 183, 184, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 228, 230, 232, 233, 234, 235, 239, 240, 241, 248, 249, 250, 252, 253, 254, 256, 260, 261, 264, 265, 270, 271, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 280, 282, 283, 284, 285, 287

T

- Tratamento 14, 18, 33, 34, 47, 60, 67, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 108, 109, 110, 119, 121, 122, 123, 129, 130, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 155, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 170, 173, 184, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 206, 208, 210, 211, 212, 213, 217, 218, 219, 222, 223, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 240, 241, 243, 247, 248, 256, 260, 277

- Trato urinário 181, 183, 186, 187, 190, 193

- Trombofilia 34, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251

U

- Unidade de terapia intensiva 168



Abordagens e estratégias para a Saúde Pública e Saúde Coletiva

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



Abordagens e estratégias para a Saúde Pública e Saúde Coletiva

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