



# HORIZONTES EMERGENTES NA MEDICINA

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)



# HORIZONTES EMERGENTES NA MEDICINA

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

**Editora chefe**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
- Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
- Prof. Dr. Renato Faria da Gama – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Thais Fernanda Tortorelli Zarili – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
H811	Horizontes emergentes na medicina / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.
Formato:	PDF
Requisitos de sistema:	Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso:	World Wide Web
Inclui bibliografia	
ISBN	978-65-258-3140-4
DOI:	<a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.404252201">https://doi.org/10.22533/at.ed.404252201</a>
1.	Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.
CDD 610	
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

## DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. 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.

A crescente convergência entre a era digital e as terapias médicas está abrindo novos caminhos para tratamentos mais personalizados e consequentemente mais eficazes. Um exemplo categórico na era pós pandemia é a Telemedicina que está reformulando a prestação de cuidados de saúde, permitindo que médicos e pacientes interajam de maneira eficiente, independentemente da distância. Essa integração de tecnologias digitais na saúde está melhorando a acessibilidade e a qualidade dos cuidados, além de conferir aos pacientes um papel mais ativo em sua própria saúde. É crucial que nós como profissionais da saúde estejamos preparados para entender as mudanças e enfrentar principalmente as questões éticas que surgem, garantindo que o avanço da medicina continue a beneficiar a humanidade de maneira justa e equitativa.

Uma das áreas mais promissoras na vanguarda da inovação médica é a genômica personalizada, que pavimenta o caminho para tratamentos médicos altamente personalizados e adaptados às necessidades individuais de cada paciente. A personalização do cuidado médico tem o potencial de transformar a maneira como lidamos com doenças complexas, como câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurológicos, oferecendo tratamentos que são otimizados para a biologia única de cada indivíduo.

Para finalizarmos, não podemos deixar de mencionar a inteligência artificial que está transformando radicalmente o campo da medicina, redefinindo desde a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos até os diagnósticos precisos e a criação de planos de tratamento altamente personalizados. A aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina permite analisar vastos conjuntos de dados médicos, identificando padrões complexos, prevendo resultados com grande precisão e revelando insights que eram anteriormente inacessíveis.

Nossa proposta literária, *Horizontes emergentes na medicina*, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na observação eficaz de metodologias científicas e tecnológicas que vislumbrem o futuro e o avanço na busca por saúde. A leitura desta obra, proporcionará ao leitor informações e resultados desenvolvidos por diversos grupos de pesquisa de maneira concisa e didática.

Tenham todos uma enriquecedora leitura

Benedito Rodrigues da Silva Neto

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O RISCO TROMBOEMBÓLICO VENOSO: UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO	
Mariana Dejavite Ercole	
Raylton Tomiosso	
Rafael Jorge Ruman	
Milena de Araújo Prestes	
Beatriz Martins Morais	
Larissa Bento Cruz	
Douglas Silva Bento	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522011">https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522011</a>	
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>6</b>
GUIA DE ORIENTAÇÕES PARA A ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL A HOMENS TRANS E PESSOAS TRANS MASCULINAS	
João Gabriel Silva Santos	
Lilian Conceição Guimarães de Almeida	
Juliana Simas Santos	
Daniel Mascarenhas Oliveira	
Samille Cruz dos Santos	
Priscila Kiselar Mortelaro Franceschini	
Rebeca Nascimento dos Santos Mascarenhas	
Rafael de Oliveira Silva	
Elias Damacena Lima	
Jane Ellen Oliveira de Jesus	
Isabela Ribeiro Passos Vieira	
Marina de Oliveira Sousa	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522012">https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522012</a>	
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>19</b>
DESAFIO DE DIAGNÓSTICO DA CERATITE FÚNGICA	
Caroline Mattos Fontana	
Gabriela Carminati Lino	
Thayná da Rocha Pires	
Vitória Flores dos Santos	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522013">https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522013</a>	
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>21</b>
FLUOROSCOPIA COM VERDE DE INDOCIANINA EM CÂNCER COLORRETAL: INOVAÇÕES TÉCNICAS EM RESSECÇÕES CIRÚRGICAS	
William Augusto Casteleins	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522014">https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522014</a>	
<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>35</b>
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DELIRIUM TREMENS: UMA REVISÃO NARRATIVA	
Pedro Josefino Custódio de Araújo	

Joel Ribamar de Freitas Luguinho  
Millena Alves Coelho  
Rosa Maria Dias Dourado  
Gabriel Rosa Leão  
Mariano Lucas da Silva Gomes  
Lucas Baltazar Adamoglu de Mendonça  
Sthefany Macedo Lopo  
Gabriel Jhomilson Rodrigues Coelho  
Paulo Victor Dias  
Fernanda Chaveiro da Silva  
Cynara Monteiro Corrêa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522015>

**CAPÍTULO 6 ..... 46**

A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NOS NEURODESENVOLVIMENTO  
EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESCPETRO AUTISTA (TEA): REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Felipe Moraes Alecrim  
Maria Júlia Florentino dos Santos  
Isabella Campos Teixeira Lima  
Wenno de Melo Cadete  
Diogo Silva Albuquerque  
Victoria Maria Santos Pinheiro Campos  
Juliana Campos Peixoto Medeiros  
Beatriz Pinheiro Sandes de Almeida  
Lorena Soares Granja Melo  
Maria Isabel Pereira Marques  
Paulo Sérgio Rocha Lima  
Bruna Michelly de Barros Canuto Pinheiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522016>

**CAPÍTULO 7 ..... 85**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EVOLUÇÃO DA TOXOPLASMOSE  
GESTACIONAL NO EXTREMO SUL DO BRASIL

Juliano Ricardo Barros  
Eliane Fraga da Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4042522017>

**SOBRE O ORGANIZADOR ..... 100**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 102**

# CAPÍTULO 1

## O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O RISCO TROMBOEMBÓLICO VENOSO: UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

---

*Data de submissão: 04/11/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

### **Mariana Dejavite Ercole**

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

### **Raylton Tomiosso**

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP  
<http://lattes.cnpq.br/4102572921821965>

### **Rafael Jorge Ruman**

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP  
<http://lattes.cnpq.br/0394450687161239>

### **Milena de Araújo Prestes**

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

### **Beatriz Martins Moraes**

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

### **Larissa Bento Cruz**

Oficial Médica 2º Tenente do Exército Brasileiro - 2º RM/12º GAC, Jundiaí, SP  
<https://lattes.cnpq.br/9683459674733743>

### **Douglas Silva Bento**

Discente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) - Campus Regente Feijó - Itu, SP.

**RESUMO:** Os anticoncepcionais orais (COCs) são uma forma muito comum de contracepção e podem causar alterações na hemostasia sanguínea, coagulopatia e trombose venosa. Descrevemos a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda. Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), U.S. National Library of Medicine (Pubmed) e Scielo. Foram incluídos artigos na íntegra, em português, espanhol e inglês, pesquisas de ensaio clínico e controlado randomizado, estudo de caso e revisão sistemática com metanálise. Um total de 93 artigos foram encontrados e 14 artigos foram utilizados no total. Foi evidenciado que eventos tromboembólicos são multifatoriais com alta incidência em mulheres usuárias de COCs.  
**PALAVRAS-CHAVE:** oral contraceptives,

## INTRODUÇÃO

As pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCs) são uma forma muito comum de contracepção em todo o mundo, e incluem o estrogênio e progestágeno como os principais componentes hormonais (REISET et al., 2018). Embora sejam eficazes na prevenção da gravidez, podem trazer efeitos colaterais graves como a trombose venosa (BRAGA; VIEIRA, 2013). Um dos fatores que podem causar uma alteração na hemostasia sanguínea é o uso de contraceptivo hormonal oral (MORAIS; SANTOS; CARVALHO, 2019). Segundo Sousa e Álvares (2018), o bloqueio total ou parcial da circulação sanguínea por um coágulo que impede a oxigenação do tecido adjacente pode ser definido como trombose venosa e pode causar patologias como o infarto do miocárdio, a tromboembolia pulmonar, dentre outras catástrofes. A trombose venosa (TV) apresenta alta incidência no Brasil, com cerca de 0,6 a cada 1000 habitantes anualmente (SOUZA; ÁLVARES, 2018). Os estudos acerca do tema são escassos, o que demonstra a necessidade de pesquisas para o entendimento dos fatores de risco à população feminina a fim de reduzir a incidência ou o agravamento desta importante doença.

## OBJETIVO

Descrever a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com levantamento realizado nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), *U.S. National Library of Medicine (Pubmed)* e *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*. As publicações abrangeram o período de 1968 a 2023. Os descritores utilizados foram “oral contraceptives” e “thrombosis”, com a expressão booleana “and” entre os termos. Critérios de inclusão: artigos na íntegra com, idiomas português, espanhol e inglês, pesquisas de ensaio clínico e controlado randomizado, estudo de caso e revisão sistemática com metanálise nos últimos 10 anos, e nos últimos 12 anos na Scielo. Foram excluídos os artigos que explanaram sobre outros tipos de trombofilia, tromboses sem uso de anticoncepcionais orais e pesquisas com crianças.

## RESULTADOS

Foram encontrados 93 artigos. Na *Pubmed*, 48 artigos foram encontrados, dos quais 37 relataram sobre outros tipos de trombofilia e 5 sobre tromboses sem uso de anticoncepcionais orais, foram selecionados 6 artigos. Um total de 30 artigos foram encontrados na BVS, 26 foram excluídos por relatarem sobre outros tipos de trombofilia e 4 foram selecionados. Em relação a *Scielo*, foram encontrados 15 artigos e 11 excluídos por tratarem sobre crianças e outros tipos de trombofilia, e 4 artigos foram selecionados. Para a pesquisa final, foram incluídos 14 artigos.

## DISCUSSÃO

O artigo intitulado “*A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception*”, relata que mulheres em uso de contraceptivos orais combinados apresentaram de 8 à 10 eventos entre 10.000 mulheres/ano, o que evidencia o aumento do fator de risco pelo uso dos COCs. O artigo “*Combined oral contraceptives: venous thrombosis*”, refere que o tamanho do efeito dependeu tanto do progestágeno utilizado quanto da dose, e que todos os COCs investigados nesta análise foram associados a um risco aumentado de TV, pois afetam a hemostasia de diversas maneiras e apresentam indicativos de aumento da atividade deste sistema (fator II, fator VII e fator VIII, protrombina 1/2 e D-Dímero). A pesquisa “*Hormonal contraception and thrombosis*”, corrobora que a dominância estrogênica dos contraceptivos relacionada com a dose de estrogénio e o tipo de progestina, foi avaliada através de ensaios de níveis de globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), logo a SHBG foi proposta como um marcador do risco de TV, e enfatiza que o uso de COCs aumenta o risco em 4 vezes quando comparados com não usuárias. O trabalho “*Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk*”, relata que o excesso de peso é um fator de risco independente para eventos TV, visto que em mulheres com 40 anos ou menos, o risco de trombose venosa profunda (TVP) aumenta 6,1 vezes em comparação com mulheres não obesas da mesma faixa etária. O artigo “*The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis*”, comenta que a probabilidade de TV em mulheres que tomam COCs era três vezes maior do que em não usuárias, mesmo quando diferentes contraceptivos e dosagens foram levados em conta no aumento do risco, conclui que os eventos tromboembólicos são fenômenos multifatoriais, envolvendo fatores adquiridos e genéticos. A pesquisa “*The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk*”, constatou que mulheres com trombofilia hereditária, o uso de COCs aumentou o risco de TV, e a presença de mutação leve do gene F5 rs6025 ou F2 rs1799963, aumenta o risco de TV em usuárias de COCs em até 7 vezes mais. O artigo “*Harms of third- and fourth-generation combined oral contraceptives in premenopausal women: A systematic review and meta-analysis*”

evidencia que em mulheres na pré- menopausa, o uso de contraceptivos orais de terceira e quarta geração está associado ao menor risco de trombose. A pesquisa “*Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis*”, conclui que os hormônios contendo estrogênio e progestina, tem alta taxa de envolvimento em casos de TV. O artigo “*The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study*”, relata que a trombofilia hereditária e a história familiar são fatores de risco independentes, o risco inicial pode ser ainda aumentado em mulheres em idade reprodutiva, pela utilização de COCs. O trabalho “*The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy*”, descreve que doses e tipos variados de estrogênio e progesterona afetam o risco de trombose venosa de maneira diferente, entretanto o risco relativo de trombose venosa foi especialmente elevado em mulheres que utilizam COCs com um ou mais defeitos trombofílicos. A pesquisa “Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária: Factor V Leiden”, resume que os indivíduos homozigóticos para o factor V Leiden apresentam um risco de trombose venosa entre 20 a 50 vezes superior. O artigo, “*Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica en puérperas*”, demonstra que o uso de COCs aumenta em 4 vezes o risco de trombose, pois bloqueiam o cromossomo 5 da diidrofolato redutase, enzima que intervém na síntese de ácido fólico e altera o metabolismo da homocisteína, com a consequente criação de estados de hiper-homocisteinemia, produzindo efeitos trombóticos. A pesquisa “Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda”, concluiu que os mecanismos biológicos envolvidos no tromboembolismo relacionado com os estrogénios prendem-se com o fato de aumentarem os fatores procoagulantes da cascata da coagulação (fator VII, X, XII e XIII); e diminuírem os fatores anticoagulantes (Proteína S e antitrombina), e que a incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, gravidez, e em usuárias de COCs. A pesquisa “*Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: preliminary results*”, relata que não foram observadas redução significativa da venodilatação do endotélio dependente e independente após o uso de COCs.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Eventos tromboembólicos são fenômenos multifatorial e tem alta incidência em mulheres usuárias de COCs, principalmente com alterações genéticas trombofílicas hereditários, bem como quando associados a outros fatores de risco adquiridos como gravidez, período pós-parto, obesidade, falta de atividade e envelhecimento.

## REFERÊNCIAS

1. ABELINO CASTILLO, Y. E. et al. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica en puérperas. Rev cienc méd pinar río, 2013.

2. BARATLOO, A. et al. The risk of venous thromboembolism with different generation of oral contraceptives; A systematic review and meta-analysis. *Emergency* (Tehran, Iran), v. 2, n. 1, 2014.
3. BRAGA, G. C., & Vieira, C. S. Contracepção hormonal e tromboembolismo. *Revista Brasília Med* 2013; 50 (1) : 58-62. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v50n1a10.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2023.
4. DE BASTOS, M. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane library*, v. 2014, n. 3, 2014.
5. DRAGOMAN, M. V. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 141, n. 3, p. 287–294, 2018.
6. FLORES-RODRIGUEZ, A. et al. Harms of third- and fourth-generation combined oral contraceptives in premenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, v. 71, n. 8, p. 871–888, 2023.
7. GALANAUD, J.-P. et al. Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, v. 4, n. 7, p. 1216–1223, 2020.
8. GIRIBELA, C. R. G. et al. Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: Preliminary results. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, v. 62, n. 2, p. 151–158, 2007.
9. KHIALANI, D. et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. *British journal of haematology*, v. 191, n. 1, p. 90–97, 2020.
10. LEÃO, A. et al. Utilização de contraceptivos orais contendo etinilestradiol e a ocorrência de trombose venosa profunda em membros inferiores. Disponível em: <<https://faculdadeacesita.com.br/wp-content/uploads/2021/01/USE-OF-ORAL-CONTRACEPTIVES-CONTAINING-ETINYLMESTRADIOL-AND-THE-OCCURRENCE-OF-DEEP-VENOUS-THROMBOSIS-IN-INFERIOR-MEMBERS.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2023.
11. MAIA, H. O. Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária – Factor V Leiden. *Rpmgf*, v. 31, n. 2, p. 121–124, 2015.
12. Morais, L. X., Santos, L. P., & Carvalho, I. F. F. R. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. *Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia*, 8(1), 85-109, 2019.
13. ROACH, R. E. J. et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 11, n. 1, p. 124–131, 2013.
14. ROSANO, G. M. C. et al. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. *ESC heart failure*, v. 9, n. 6, p. 3761–3767, 2022.
15. SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and sterility*, v. 106, n. 6, p. 1289–1294, 2016.
16. VAN VLIJMEN, E. F. W. et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 14, n. 9, p. 1741–1748, 2016.

## CAPÍTULO 2

# GUIA DE ORIENTAÇÕES PARA A ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL A HOMENS TRANS E PESSOAS TRANS MASCULINAS

---

*Data de submissão: 04/12/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

**João Gabriel Silva Santos**

**Lilian Conceição Guimarães de Almeida**

**Juliana Simas Santos**

**Daniel Mascarenhas Oliveira**

**Samille Cruz dos Santos**

**Priscila Kiselar Mortelaro Franceschini**

**Rebeca Nascimento dos Santos  
Mascarenhas**

**Rafael de Oliveira Silva**

**Elias Damacena Lima**

**Jane Ellen Oliveira de Jesus**

**Isabela Ribeiro Passos Vieira**

**Marina de Oliveira Sousa**

**RESUMO:** A atenção ao período gravídico puerperal é marcada pelo cuidado cisheteronormativo e excludente. A experiência da gestação, parto, puerpério e aleitamento é facultada a todas as pessoas que possuem órgãos reprodutores ovarianos, como homens trans e pessoas

trans masculinas, o que contraria o imaginário social. Durante esse processo, essas pessoas devem receber assistência qualificada e respeitosa. Nesse contexto, este capítulo tem como objetivo apresentar o Guia de orientações para a assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas. Para sua elaboração, realizamos uma revisão da literatura da área e as lacunas identificadas na produção de conhecimento foram abastecidas com informações obtidas a partir de documentos de domínio público, como legislações, protocolos, manuais e guias elaborados por Secretarias Municipais de Saúde. A produção deste guia resultou na elaboração de glossário de termos úteis, noções acerca dos direitos de pessoas trans e das especificidades do acompanhamento pré-natal neste grupo. A construção deste documento traz avanços ao fornecer subsídios aos profissionais de saúde para o atendimento pré-natal da população em questão.

### 1 | INTRODUÇÃO

A elaboração de um guia de orientação para assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas

faz necessária considerando a invisibilidade que este grupo apresenta na sociedade. Há lacunas de conhecimento na produção do tema o que torna imperativo o aprimoramento de informações para o cuidado à saúde dessas pessoas no período gravídico puerperal.

Há um processo de exclusão que pode ser observado nas políticas voltadas à saúde sexual e reprodutiva. A cisgender normatividade reverbera na construção de políticas públicas e sociais, impactando na garantia de direitos humanos básicos a pessoas que tencionam o determinismo sexual na construção de suas identidades de gênero (Butler, 2014). A concepção das ações voltadas a garantir a saúde e segurança durante essa ocasião da vida reprodutiva é a de que apenas corpos femininos podem gestar e parir, de modo que as experiências de homens trans e pessoas transmasculinas permanecem invisíveis (Souza et al., 2022).

O termo homem trans se refere a pessoa designada ao nascer como do sexo feminino e se reconhece como homem (Jesus, 2012). Enquanto que as pessoas transmasculinas foram designadas ao nascer como do sexo feminino, mas se percebem dentro do espectro masculino de gênero (São Paulo, 2020). Ambos enfrentam barreiras no acesso aos serviços de saúde, especialmente devido ao preconceito de gênero, ao estigma social e à discriminação nas interações com os profissionais responsáveis pelo cuidado.

A ideia de que um corpo masculino possa gestar, é contraditória ao pressuposto relativo aos papéis de gênero hegemônico em nossa sociedade, tornando tais experiências imperceptíveis e incomprensíveis aos agentes do cuidado. Como resultado, tem-se um cenário em que essa população acaba por receber orientações insuficientes e um acompanhamento pré-natal inadequado às suas necessidades, fortalecendo sentimentos de isolamento e invisibilidade nesse público (Souza et al., 2022).

Sabe-se que a realização da consulta pré-natal qualificada está associada a desfechos positivos e à garantia de experiência saudável durante a gestação, parto e puerpério. Tal acompanhamento, deve ser realizado por toda pessoa que gesta, levando em consideração as necessidades e especificidades de cada gestante (Brasil, 2016a; Figueiredo et al., 2020; Maia, Souza, Mendes, 2020). De acordo com o Art. 196 da Constituição Federal, a saúde é “um direito de todos e dever do Estado”. Nesse sentido, cabe ao Estado e seus agentes garantir que toda a população receba atenção à saúde de forma universal, integral e equânime (Brasil, 1988).

Tal realidade está aquém da população trans, em especial no que tange à saúde sexual e reprodutiva. Ainda é notório o despreparo dos profissionais para o cuidado a esse público, assim como a escassez de estudos e diretrizes que abordem as melhores práticas de planejamento reprodutivo para essa população (Souza et al., 2022).

Pensar a saúde reprodutiva de pessoas trans ainda é uma estratégia incipiente no Brasil, visto que, de modo geral, suas especificidades são negligenciadas e invisibilizadas (Angonese, Lago, 2017). Tendo em vista que os guias de orientação para o cuidado são ferramentas que possibilitam o conhecimento para que seja prestado o cuidado baseado

em evidências, humanizado e de qualidade (Echer, 2005; Moreira, Nóbrega, Silva, 2003). Deste modo, justifica-se a necessidade de elaboração de documento abrangente e inclusivo voltado para aqueles que os assistem no período gravídico puerperal.

Nesse contexto, este capítulo tem como objetivo apresentar o Guia de orientações para a assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas.

## 2 | METODOLOGIA

O guia aborda conceitos básicos, orientações sociais e cuidados de saúde. A revisão da literatura incluiu buscas em bases de dados, como a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Periódicos CAPES, utilizando-se os descritores “pessoas transgênero”, “transexualidade” e “pré-natal”. Para maior abrangência da busca, os descritores também foram empregados em inglês e espanhol, devido à incipienteza da produção sobre a temática, não foram realizadas restrições na busca. Além da literatura científica, foram utilizados outros documentos de domínio público, como legislações, protocolos, manuais e guias de Secretarias Municipais de Saúde.

## 3 | RESULTADOS

O guia é organizado em três seções: 1) Glossário, 2) Orientações sobre os direitos das pessoas trans e 3) Orientações para a assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas.

### 3.1 Glossário

O primeiro passo em direção à melhor instrumentalização de profissionais para a oferta de um cuidado de qualidade às pessoas Lésbicas Gays Bissexuais Trans Travestis e outras identidades/orientações sexuais (LGBT+) é o entendimento de alguns conceitos básicos. O glossário foi elaborado a partir da consulta a literatura científica, incluindo estudos de gênero, identidade de gênero e sexualidade. (ANTRA, ABGLT, 2020; Jesus, 2012; Lanz, 2016; Scott, 1995; São Paulo, 2020; United Nations, 2018). Conforme listado a seguir:

- a) Agênero: pessoa que não se identifica com nenhum gênero;
- b) Assexual: termo guarda-chuva que engloba pessoas que não sentem atração sexual ou sente com restrições;
- c) Bissexual: pessoa que sente atração afetivo e sexual por dois gêneros;
- d) Cisgênero: pessoa que se identifica com o gênero que lhe foi designado ao nascer com base em sua genitália;
- e) Drag: performance artística em que uma pessoa se caracteriza de maneira

exagerada com uma personagem do arquétipo feminino (*drag queen*) ou do arquétipo masculino (*drag king*);

- f) Gay: homens que sentem atração afetiva e sexual por homens;
- g) Gênero: aspecto construído socialmente a partir da percepção das diferenças corporais e as implicâncias sociais que tais diferenças geram para aquela pessoa;
- h) Gênero fluido: pessoa que flui entre os gêneros;
- i) Gênero designado ao nascer: gênero que a esfera social impõe aquela pessoa com base em sua genitália: pênis/masculino/homem, vagina/feminino/mulher;
- j) Homem trans: pessoa que foi identificada ao nascer como do sexo feminino e se identifica como homem;
- k) Identidade de Gênero: a autodeterminação do indivíduo no que refere ao seu gênero;
- l) Intersexo: pessoas que tenha algum grau de variabilidade entre as características genéticas, genitais ou de respostas hormonais típicas;
- m) Lésbica: mulheres que sentem atração afetiva e sexual por mulheres;
- n) LGBTTQI+fobia: termo utilizado para definir a violência contra pessoas LGBTTQI+ que tem como agente motivador a pessoa ser LGBTTQI+;
- o) Mulher trans: pessoa que foi identificada ao nascer como do sexo masculino e se identifica como mulher;
- p) Não-binariedade: termo guarda-chuva que engloba pessoas que não se veem dentro do binário de gênero, ou seja, não se identificam nem enquanto homens, nem enquanto mulheres;
- q) Orientação sexual: é definida por qual ou quais gêneros uma pessoa se atrai afetiva e sexualmente;
- r) Pansexual: pessoa que sente atração afetiva e sexual por pessoas de todos os gêneros;
- s) Pessoas transfemininas: pessoas que foram identificadas ao nascer como do sexo masculino, se entendem dentro do espectro feminino de gênero, porém não se enquadram como mulheres;
- t) Pessoas transmasculinas: pessoas que foram identificadas ao nascer como do sexo feminino, se entendem dentro do espectro masculino de gênero, porém não se enquadram como mulheres;
- u) Queer: pessoa que se identifica como não pertencente a nenhum tipo de denominação acerca de sua sexualidade e identidade de gênero;
- v) Sexo: definição com base em uma ótica binária e biomédica da separação dos corpos a partir da genitália: macho/homem, fêmea/mulher;
- w) Transfobia: termo utilizado para definir a violência contra pessoas trans que tem

como agente motivador a transgenerideade;

x) Transgênero: pessoa que não se identifica com o gênero que lhe foi imposto ao nascer com base em sua genitália;

y) Travesti: Vem da apropriação de um termo pejorativo utilizado para se referir a mulheres trans, passando a ter um novo significado de empoderamento e luta.

Apropriar-se dessa linguagem e utilizá-la corretamente permite que o profissional de saúde não incorra em violações de direitos pelo simples desconhecimento. Ademais, tais termos possibilitam o letramento profissional na área o que auxilia a compreensão das especificidades e necessidades integrais de pessoas que tensionam a cisheteronormatividade.

### **3.2 Orientações sobre os direitos das pessoas trans**

Com intuito de garantir o direito das pessoas trans os profissionais devem se apropriar da legislação que norteia a prática na lida com estes sujeitos. Tal medida, habilita os servidores a construção de um repertório de conhecimentos essenciais que favorece a instrução das pessoas ao longo do processo de cuidado.

Tal processo educativo deve contemplar a apropriação de documentos oficiais que explicitam os direitos da população LGBT e que precisam ser respeitados em qualquer âmbito, conforme sinaliza a Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais (Brasil, 2011).

A política em questão fomenta a construção de conhecimento sobre o tema e a melhoria dos serviços no que tange a saúde da população LGBT. Ainda garante, o acesso de homens trans e pessoas transmasculinas a assistência em saúde de qualidade, humanizada e livre de preconceitos. Outros documentos que acessam essa área são a Portaria nº 1.820/2009 que versa sobre a garantia do tratamento pelo nome social, respeitando a identidade de gênero, e o Provimento nº 73/2018 que prevê o direito de retificação do nome e gênero para pessoas trans/travestis diretamente em cartórios (Brasil, 2018; Brasil, 2009).

Diante desse contexto, algumas situações corriqueiras, comuns realizadas por profissionais na prestação do cuidado na atenção à gestação, parto e puerpério precisam ser revistas. Apelidos, usualmente utilizados pelos profissionais de saúde como “mãe” ou “mãezinha” devem ser evitados, tendo em vista que desrespeitam e ferem a identidade de gênero da pessoa que gesta.

Frente a essa situação, por vezes vexatória, vivenciada durante o período grávidico puerperal, alguns homens trans e pessoas transmasculinas podem se passar por mulher cis (*cisplay*) para evitar situações de transfobia. Estes comportamentos produzem impactos negativos, evidenciam a necessidade de construção de ambiente acolhedor, assistência

orientada a partir da identificação de necessidades e especificidades dessas pessoas. Assim, a utilização do nome social e do pronome correto é um passo importante nesse caminho (Doussa, Power, Riggs, 2015; García-Acosta et al., 2019; Hoffkling, Obedin-Maliver, Sevelius, 2017).

Infringir o direito das pessoas trans pode se configurar como situação de violência. Logo, para os casos identificados como agressão pode recorrer à Lei nº 7.716/1989, conhecida como a Lei do Racismo, que, desde 2019, aplica-se a ofensas e ataques motivados pela orientação sexual e identidade de gênero. A violência transfóbica, se configura por meio de qualquer ato de fúria que tenha como motivação o indivíduo ser trans (Brasil, 1989).

Ao tratar de pessoas trans outros tipos de violência são muito presentes em suas vidas: o estupro corretivo. Entende-se este como prática criminosa com intuito de corrigir a orientação sexual ou identidade gênero.

Deste modo, é preciso atentar para essa ocorrência e ter ciência das possibilidades advindas desse ato com destaque para gravidez não planejada, as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e abortos. Logo, a pessoa trans que se apresenta no consultório pode ter vivido as situações listadas, o que requer do profissional que o atende sensibilidade, acolhimento e escuta para ajudar no enfrentamento.

Assim sendo, da mesma forma que mulheres cisgêneras, homens trans e pessoas transmasculinas tem o direito à interrupção da gestação em casos de violência sexual.

Ressaltamos que, para a realização de denúncia, a pessoa deve comparecer a delegacia, preferencialmente a mais próxima do local da violência, a fim de registrar o boletim de ocorrência. Dessa maneira, abre-se a possibilidade de instaurar o processo criminal e a responsabilização do agressor (ANTRA; ABGLT, 2020; Brasil, 1940).

### **3.3 Orientações para a assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas.**

Apresentada a seguir, a terceira parte deste guia são as orientações para a assistência pré-natal a homens trans e pessoas trans masculinas. São abordados os aspectos da assistência ao período gestacional adequada a esse recorte populacional, bem como as orientações essenciais sobre parto, puerpério e aleitamento para a promoção de experiência de paternidade saudável, segura e satisfatória.

#### *3.3.1 A Assistência pré-natal*

O acompanhamento pré-natal é importante para o cuidado de qualidade para o binômio. As evidências científicas são escassas no sentido de apontar diferenças entre gestações de homens trans/pessoas transmasculinas e mulheres cisgêneras. Logo, os protocolos de atenção pré-natal de baixo e alto risco podem ser utilizados em casos de

gestações transmasculinas. (Brasil, 2012; Castro-Peraza et al., 2019; Doussa, Power, Riggs, 2015; Obedin-Maliver, Makadon, 2015).

A condição de risco gestacional se mantém para as pessoas transmasculinas, ou seja, o encaminhamento do homem trans ou pessoa transmasculina ao pré-natal de alto risco na presença de comorbidades, intercorrências clínicas ou outras situações que exijam o acompanhamento por especialista. (Castro-Peraza et al., 2019; Doussa, Power, Riggs, 2015; Obedin-Maliver, Makadon, 2015).

Durante o pré-natal a pessoa que gesta deve realizar no mínimo seis consultas, alternadas entre profissionais enfermeiras e médicas. A importância de realizar ao menos uma consulta com endocrinologista. A consulta visa o acompanhamento dos níveis hormonais e metabólicos, bem como de seus impactos na gestação para o bem-estar paterno fetal. Caso o gestante faça uso de hormonioterapia, é necessário orientar a interrupção, visto que pode causar efeitos teratogênicos (Castro-Peraza et al., 2019; Doussa, Power, Riggs, 2015; Obedin-Maliver, Makadon, 2015).

Na etapa do exame físico, deve-se considerar a possibilidade de desconforto, visto que essa avaliação é feita em mamas e região perineal. Nesses casos, deve ser solicitada a permissão, acompanhada da orientação sobre a importância e necessidade da conduta.

No que tange a avaliação da pele, a região do tórax deve ser especialmente observada, já que o uso do *binder* para ocultação das mamas pode acarretar lesões na região. Assim, deve ser orientado a avaliar os riscos e benefícios do uso desse dispositivo, levando-se em consideração o bem estar físico e mental. Se possível, recomenda-se utilizar *binders* mais confortáveis e em situações pontuais, como em casa ou em locais em que se sinta à vontade, deve abrir mão do uso.

Ainda sobre a avaliação das mamas, para aquelas pessoas que passaram por mamoplastia masculinizadora, cirurgia que remove total ou parcialmente o tecido mamário, deve - se investigar a região axilar, onde frequentemente há resíduos de tecido mamário remanescentes (Macdonald, 2019; São Paulo, 2020). Para aqueles que têm a mama preservada o exame deve ser realizado como preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2016a; São Paulo, 2020).

Durante o exame físico realizado na genitália, salienta-se que existem modificações devido a hormonioterapia, estas devem ser manejadas diante das necessidades. Para aqueles que utilizam o *packer* e *pump*, consequências como irritação e lesão da pele podem ser potencializadas, o uso do *packer* deve ser acompanhado de orientações sobre a atenção para higiene íntima, já o *pump* em pessoas gestantes é proscrito (Brasil, 2016a; São Paulo, 2020).

No que tange a avaliação dos membros, há a necessidade de cuidados, pois edemas ocorrem associados a elevação dos níveis pressóricos, trombose venosa profunda, alterações urinárias, pouca mobilidade, baixa ingestão hídrica, entre outros. Destaque para o uso da testosterona que pode potencializar o surgimento de intercorrências. (Brasil, 2016a;

Costa, Mendonça, 2014; São Paulo, 2020).

Os exames complementares para classificação de risco e avaliação do bem-estar paterno fetal devem ser realizados conforme diretrizes do Ministério da Saúde, incluindo as testagens sorológicas para HIV/Sífilis e hepatites virais. Observa-se que, adicionalmente, o gestante e a sua parceria devem ser orientados sobre os métodos de prevenção a tais infecções (ANTRA, ABGLT, 2020; Brasil, 2016a; São Paulo, 2020).

De maneira oportuna, ao longo do pré-natal podem ser realizados exames de rastreamento do câncer de colo de útero. Diante do material utilizado, o espéculo, tal exame pode gerar desconfortos, logo se faz necessário o acolhimento prévio, as orientações sobre a técnica com o intuito de promover o conforto. Apesar de alguns profissionais de saúde terem receio de realizar esse tipo de rastreamento durante a gestação, ele pode ser feito em qualquer idade gestacional preferencialmente até o 7º mês, com o objetivo de evitar desconfortos adicionais (Brasil, 2016a).

A avaliação nutricional deve ser realizada, orientações fornecidas tendo em vista as especificidades da condição gravídica e as alterações características desse período. Da mesma maneira, vale salientar sobre a realização de atividades físicas regulares. (Brasil, 2016a; Costa, Mendonça, 2014).

As avaliações de saúde mental são necessárias no processo gestacional, considerando as vulnerabilidades individuais, sociais e programáticas as quais esse grupo está exposto. Estigmas, violências, sentimentos contraditórios são algumas das experiências possíveis. Nesse sentido, o gestante pode ter acompanhamento psicológico e se necessário, psiquiátrico (Castro-Peraza et al., 2019; Hoffkling, Obedin-Maliver, Sevelius, 2017).

Conforme apresentado, as demandas de saúde de homens trans e pessoas transmasculinas ao longo do acompanhamento pré-natal se referem a gestação. Por esse motivo, questões invasivas, desnecessárias ou que coloquem a pessoa em um local de exotificação devem ser evitadas. Tais situações, podem produzir consequências negativas para a vivência do processo e, em última instância, contribuir para o afastamento do gestante do serviço de pré-natal (Light et al., 2014; Obedin-Maliver, Makadon, 2015).

É importante destacar ainda que ao longo do pré-natal, caso seja possível, deve ser agendada a visita de vinculação com a maternidade de referência, para que ele, possa conhecer o local provável de parto e se preparar para o momento.

No que tange ao puerpério, a orientação é que realize consulta de 7 a 10 dias após o parto para acompanhamento do bem-estar do pai e bebê (Brasil, 2016a).

### ***3.3.2 Orientações gerais sobre parto, puerpério e aleitamento***

Além da avaliação do bem-estar físico do binômio, da classificação de risco e da adoção de condutas adequadas àquilo que foi observado, o acompanhamento pré-natal

deve incluir o fornecimento de orientações fundamentais para a garantia do bem-estar. Isso contempla informações sobre o parto, o puerpério e o processo de aleitamento.

Quando falamos de via de parto, é importante que os profissionais tenham em mente a carência de evidências significativas de que a gestação de um homem trans ou pessoa transmasculina seja indicação de cesariana (Castro-Peraza et al., 2019; Hoffkling, Obedin-Maliver, Sevelius, 2017; Light et al., 2014; Obedin-Maliver, Sevelius, 2017).

À princípio, a realização da cirurgia deve ser feita em função de indicação obstétrica, sendo elas: descolamento prematuro de placenta, vasa prévia, prolapsos de cordão com dilatação não completa, falha de progressão do trabalho de parto não resolvida com medidas habituais, desproporção céfalo pélvica diagnosticada intraparto, frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, apresentação córica, infecção por HIV com número de cópias superior a 1.000/mL, herpes genital com lesão ativa no momento em que se inicia o trabalho de parto (Brasil, 2016b).

Embora, em linhas gerais, o parto normal envolva menos riscos quando comparado ao parto cesáreo, há de se considerar as especificidades transmasculinas e os possíveis desconfortos ou situações de transfobia que podem ocorrer no processo.(Brasil, 2016b),

Por essa razão, a cesariana pode ser uma opção e, durante o pré-natal, as aflições do momento do parto devem ser abordadas. A decisão sobre a via de parto deve ser tomada pelo gestante de maneira informada e apoiada pela equipe de saúde (Castro-Peraza et al., 2019; Hoffkling, Obedin-Maliver, Sevelius, 2017; Light et al., 2014; Obedin-Maliver, Sevelius, 2017).

Em relação ao aleitamento, sabe-se que essa prática traz inúmeros benefícios para pai e bebê. Entretanto, nem todos que estão gestando desejam fazê-lo. As mamas são frequentemente associadas à identidade de gênero feminina e, por essa razão, o aleitamento pode ser desconfortável e prejudicial para o pai (Macdonald et al., 2019; Macdonald et al., 2016).

Nesse sentido, é importante fornecer orientações sobre a importância do aleitamento para os envolvidos. O pai pode optar por fazê-lo em ambiente privado ou, se preferir, extrair o leite paterno e oferecê-lo ao filho por meio de mamadeira. Destaque para os cuidados de higiene, como lavar bem as mãos antes da extração e garantir que, se usadas, a bomba de leite/ mamadeira estejam higienizadas e esterilizadas com água fervente. A decisão deve ser tomada pelo pai com base em informações suficientes, cujo fornecimento cabe à equipe de saúde (Ebserh, 2019; Macdonald et al., 2019; Macdonald et al., 2016).

Se o pai já passou por uma cirurgia de mamoplastia masculinizadora, o aleitamento será inviável. Nesse caso, é importante informar à família que o bebê precisará ser alimentado com fórmula láctea ou, se for possível e a parceria desejar, pode-se considerar a indução de lactação para produção de leite (Macdonald et al., 2019; Macdonald et al., 2016; Paynter, 2019; Wolfe-Roubatis, Spatz, 2015).

A indução da lactação é um processo conduzido por profissional da equipe e pode

ser realizado em mulheres cisgêneras, homens trans e pessoas transmasculinas, mulheres trans e travestis. Caso a família deseje realizar a indução, deve-se comunicar ao profissional durante a consulta de pré-natal para que haja a prescrição das medicações. A indução da lactação pode produzir leite insuficiente para alimentar o bebê, fazendo-se necessária a associação com outras formas de nutrição (Paynter, 2019; Reisman, Goldstein, 2018).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao pautar as especificidades da experiência de homens trans e pessoas transmasculinas, este guia marca um avanço significativo em direção a instrumentalização de profissionais de saúde para assistência pré-natal inclusiva e respeitosa.

A jornada da gravidez e a parentalidade são fenômenos complexos, requerendo tanto cuidados direcionados às necessidades do corpo, quanto apoio integral para a adaptação às transformações que ocorrem ao longo do período gravídico puerperal.

Contudo, tais vivências podem adquirir dimensões diversas quando se trata de homens trans e pessoas transmasculinas. Sendo assim, fornecer orientações práticas e apoio emocional pode tornar essa experiência mais positiva e acolhedora.

Além disso, evidencia-se a importância da educação contínua e do aprimoramento profissional para atualização dos conhecimentos e habilidades visando à garantia de uma assistência de qualidade, isto é, sem posturas que reproduzam comportamentos que violam aos direitos das pessoas LGBT+.

É preciso reconhecer que o presente guia possui suas limitações, tendo em vista a escassez de estudos que detalham o cuidado adequado a homens trans e pessoas transmasculinas durante a gestação, parto e pós-parto. Por esse motivo, consideramos urgente a ampliação da produção de conhecimento sobre o tema e esperamos contribuir para minimizar tais lacunas.

Este guia, pode ainda tornar-se instrumento político na mão dos profissionais de saúde que cuidam de pessoas gestantes, possibilitando que homens trans e pessoas transmasculinas tenham suas necessidades evidenciadas e atendidas. A sua ampla divulgação contribuirá para combater a transfobia, violência obstétrica e demais agravos que atingem este grupo.

## REFERÊNCIAS

Angonese, Mônica; Lago, Mara Coelho de Souza. Direitos e saúde reprodutiva para a população de travestis e transexuais: abjeção e esterilidade simbólica. **Saúde e sociedade**, v. 26, p. 256-270, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-12902017157712>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Associação Nacional de Travestis e Transexuais (ANTRA); Associação Brasileira de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis, Transexuais e Intersexos (ABGLT). **O que fazer em caso de violência LGBTIfóbica:** cartilha de Orientações à população LGBTI no combate à LGBTIfobia. 1 ed. ANTRA; ABGLT: Rio de Janeiro, 2020.

Brasil. Conselho Nacional de Justiça (CNJ). **Provimento nº 73**, de 28 de junho de 2018. Dispõe sobre a averbação da alteração do prenome e do gênero nos assentos de nascimento e casamento de pessoa transgênero no Registro Civil das Pessoas Naturais (RCPN). Brasília: CNJ, 2018. Disponível em: <<https://atos.cnj.jus.br/atos/detalhar/2623>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.

Brasil. **Lei nº 7.716**, de 5 de janeiro de 1989. Define os crimes resultantes de preconceito de raça ou de cor. Brasília: Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos, [1989]. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l7716.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7716.htm)>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.820**, de 13 de agosto de 2009. Dispõe sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1820\\_13\\_08\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1820_13_08_2009.html)>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.836**, de 1º de dezembro de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais (PNSILGBT). Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2836\\_01\\_12\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2836_01_12_2011.html)>. Acesso em: 3 de mai. de 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica**: Saúde das Mulheres. Brasília: Ministério da Saúde/Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa, 2016a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal**: versão resumida. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

Butler, Judith. Regulações de gênero. **Cadernos Pagu**. n. 42, p. 249-274, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0104-8333201400420249>>. Acesso em: 3 de mai. de 2024.

Castro-Peraza, Maria Elisa et al. Gender identity: the human right of depathologization. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 6, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889934/>>. Acesso em: 3 mai. 2024

Costa, Elaine Maria Frade; Mendonça, Berenice Bilharinho. Clinical management of transexual subjects. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 58, n. 2, p. 188- 196, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0004-273000003091>>. Acesso em: 3 mai. 2024

Echer, Isabel Cristina. Elaboração de manuais de orientação para o cuidado em saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 13, n. 5, p. 754-7, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000500022>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Universidade Federal da Grande Dourados. **Manual de Normas e Rotinas de Aleitamento Materno**. Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados: Dourados, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hu-ufgd/governanca/superintendencia/ManualdeNormaseRotinasdeAleitamentoMaternorevisadoeeditadoparaimpresso.pdf>>. Acesso em: 4 mai. 2024.

Figueiredo, Daniela Cristina Moreira Marculino de et al. Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, p. e00074519, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00074519>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

García-Acosta, Jesús Manuel et al. Trans Pregnancy and Lactation: A Literature Review from a Nursing Perspective. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 44, n. 17, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph17010044>>. Acesso em: 03 mai. 2024.

Hoffkling, Alexis; Obedin-Maliver, Juno; Sevelius, Jae. From erasure to opportunity: a qualitative study of the experiences of transgender men around pregnancy and recommendation for providers. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 2, p. 332-46, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/0.1186/s12884-017-1491-5>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Jesus, Jaqueline Gomes. **Guia técnico sobre pessoas transexuais, travestis e demais transgêneros, para formadores de opinião**. Brasília: Fundação Biblioteca Nacional, 2012.

Lanz, Letícia. **Dicionário Transgênero**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Transgente, 2016.

Light, Alexis D. et al. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 6, p. 1120-27, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000540>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Macdonald, Trevor et al. Transmasculine individuals experiences with lactation, chestfeeding, and gender identity: a qualitative study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, California, v. 106, n. 16, p. 1-17, 2016. Disponível em: <<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-016-0907-y>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Macdonald, Trevor Kirczenow. Lactation care for transgender and non-binary patients - empowering clients and avoiding aversives. **Journal of human lactation**, v. 35, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920857/>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Maia, Lívia Teixeira de Souza; Souza, Wayner Vieira de; Mendes, Antonio da Cruz Gouveia. Determinantes individuais e contextuais associados à mortalidade infantil nas capitais brasileiras: uma abordagem multinível. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 1-19, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00057519>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Moreira, Maria de Fátima; Nóbrega, Maria Miriam Lima da; Silva, Maria Iracema Tabosa da. Comunicação escrita: Contribuição para elaboração de material educativo em saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 56, n. 2, p. 184-188, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-71672003000200015>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Obedin-Maliver, Juno; Makadon, Harvey J. Transgender men and pregnancy. **Obstetric Medicine**, Toronto, v. 9, n. 1, p. 04-08, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790470/>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Paynter, Martha Jane. Medication and facilitation of transgender womens lactation. **Journal of human lactation**, v. 35, n. 2, p. 1-16, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30840524/>>. Acesso em 3 maio 2024.

Reisman, Tamar; Goldstein, Zil. Case report: Induced lactation in a transgender woman. **Transgender health**, Orlando, v. 3, n. 1, p. 24-26, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779241/>>. Acesso em: 3 maio 2024.

São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação da Atenção Primária à Saúde. **Protocolo para o atendimento de pessoas transexuais e travestis no município de São Paulo**. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2020. p. 133. Disponível em: <[https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/Protocolo\\_Saude\\_de\\_Transexuais\\_e\\_Travestis\\_SMS\\_Sao\\_Paulo\\_3\\_de\\_Julho\\_2020.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/Protocolo_Saude_de_Transexuais_e_Travestis_SMS_Sao_Paulo_3_de_Julho_2020.pdf)>. Acesso em: 3 maio 2024.

Scott, Joan Wallach; Louro, Guacira Lopes; Silva, Tomaz Tadeu da. Gênero: uma categoria útil de análise histórica. **Educação e Realidade**: Porto Alegre, v. 20, n. 2, p. 71-99, 1995. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/index.php/educacaoerealidade/article/view/71721/40667>>. Acesso em: 3 maio 2024.

Souza, Larissa Beatriz Francisca de et al. Assistência à saúde do homem transgênero durante o ciclo gravídico puerperal: Uma revisão integrativa. **Nursing**, São Paulo, v. 25, n. 292, p. 8566-8577, 2022. Disponível em: <<https://www.revistanursing.com.br/index.php/revistanursing/article/view/2728/3309>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

United Nations. United Nations for LGBT Equality. **Fact sheet: intersex**. United Nations: Geneva, 2018. Disponível em: <[https://www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/Issues/Discrimination/LGBT/FactSheets/UNFE\\_FactSheet\\_Intersex\\_EN.pdf](https://www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/Issues/Discrimination/LGBT/FactSheets/UNFE_FactSheet_Intersex_EN.pdf)> Acesso em: 3 maio 2024.

Von Doussa, Henry; Power, Jennifer; Riggs, Damien. Imagining parenthood: the possibilities and experiences of parenthood among transgender people. **Culture, Health and Sexuality**, London, v. 17, n 9, p. 1-25, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13691058.2015.1042919>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

Wolfe-Roubatis, Emily; Spatz, Diane L. Transgender men and lactation: what nurses need to know. **The american journal of maternal child nursing**, Philadelphia, v. 40, n. 1, p. 32-8, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503832/>>. Acesso em: 3 maio 2024.

## CAPÍTULO 3

# DESAFIOS DE DIAGNÓSTICO DA CERATITE FÚNGICA

---

Data de submissão: 06/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

**Caroline Mattos Fontana**

**Gabriela Carminati Lino**

**Thayná da Rocha Pires**

**Vitória Flores dos Santos**

**RESUMO:** **Introdução:** a maioria dos casos de ceratite fúngica, em todo o mundo, é causada por fungos filamentosos septados não pigmentados. Vários tipos de fungos causam ceratite, havendo influência de diferentes fatores como condições climáticas, hábitos e costumes da população. Ela ocorre frequentemente em zonas tropicais, o que acaba gerando um desafio importante para oftalmologistas das zonas temperadas, onde a prevalência da doença é pequena, logo a experiência e relatos sobre a doença também são escassos. A Ceratite Fúngica tem o potencial de evoluir para uma infecção fulminante causando riscos aos pacientes que podem até ficarem cegos devido ao tratamento agressivo. A doença, que está associada a traumatismo, doença corneana pré-existente, uso de esteróides e antibióticos ou de lentes de contato,

ainda é um desafio para os oftalmologistas.

**Objetivo:** analisar os desafios no diagnóstico da Ceratite fúngica, assim como as suas complicações no quadro clínico e no tratamento. **Metodologia:** revisão integrativa da literatura em bases de dados eletrônicas como Google Scholar, Pubmed, Scielo e outros periódicos publicados. **Resultados:** os principais agentes causadores encontrados são: o fungo filamentoso Fusarium, Aspergillus e Candida, especialmente em casos de uso de lente terapêutica. O diagnóstico é confirmado a partir de exames micológicos diretos ou de cultivo e não existem características clínicas que auxiliem na identificação do patógeno. A Ceratite Fúngicesteroides é predominantemente encontrada em trabalhadores rurais que são frequentemente mais expostos a traumatismo corneano com matéria orgânica contendo fungos. A evolução clínica geralmente é grave, com perda da acuidade visual e, em muitos casos, endoftalmite. **Conclusão:** a enfermidade é um desafio para os oftalmologistas, já que seu diagnóstico é difícil, porém é essencial para um correto estabelecimento de uma terapêutica precoce e imediata.

**PALAVRAS-CHAVE:** Córnea; Aspergillus;

## REFERÊNCIAS

- GIUSTINIANI, Marco. Ceratite fúngica. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 66, n. 4, p. 423-429, 2003.
- CARVALHO, Ana Cristina Alvarez de; RUTHES, Hilton Iran; MAIA, Maurício; YANA, Douglas; SATO, Mário Teruo; MOREIRA, Hamilton; BORDIGNON, Gisele Fernandes;
- QUEIROZ-TELLES, Flávio. **Ceratite fúngica no estado do Paraná - Brasil: aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos.** Rev Iberoam Micol, 2001.

## CAPÍTULO 4

# FLUOROSCOPIA COM VERDE DE INDOCIANINA EM CÂNCER COLORRETAL: INOVAÇÕES TÉCNICAS EM RESSECÇÕES CIRÚRGICAS

*Data de submissão: 06/12/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

**William Augusto Casteleins**

Cirurgião Oncológico, Diretor do Centro de Gastroenterologia do Hospital Internacional Vinmec Central Park em Ho Chi Minh City, Vietnã; Professor Afiliado do Programa de Graduação em Medicina da Escola de Ciências da Saúde da Vin University (VinUni), Hanoi, Vietnã  
<http://lattes.cnpq.br/4734328516584608>  
<https://orcid.org/0000-0002-8728-5875>

**RESUMO:** A imagem por fluorescência com verde de indocianina (ICG) vem revolucionando o manejo cirúrgico do câncer colorretal. Inicialmente desenvolvido como um corante diagnóstico para monitoramento cardiovascular e hepático ao final da década de 1950, o ICG encontrou aplicações inovadoras em cirurgias guiadas por fluorescência, especialmente a partir do início do século XXI, em procedimentos oncológicos. Ao aprimorar a visualização da perfusão vascular e dos padrões de drenagem linfática, a fluoroscopia com ICG revela-se uma ferramenta capaz de incrementar a precisão em ressecções tumorais, minimizando complicações e melhorando os resultados cirúrgicos. Este capítulo explora o desenvolvimento

histórico, os mecanismos de ação e as aplicações clínicas do ICG na cirurgia do câncer colorretal, destacando seu papel na avaliação da perfusão intestinal e na identificação de linfonodos sentinelas. Além disso, discute a integração do ICG em técnicas minimamente invasivas e assistidas por robótica, ressaltando seu potencial para transformar estratégias e decisões cirúrgicas. Embora as evidências apoiem a eficácia do ICG na redução de complicações anastomóticas, ainda são necessários ensaios multicêntricos com grande número de pacientes para validar plenamente seus benefícios. À medida que as tecnologias avançam, a integração da inteligência artificial à imagem por fluorescência promete ainda maior precisão na análise em tempo real da perfusão tecidual. O futuro da cirurgia oncológica digestiva reside na adoção de ferramentas inovadoras como o ICG, assegurando precisão, segurança e ganho de sobrevida a longo prazo para os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cirurgia colorretal, câncer colorretal, verde de indocianina, fluoroscopia

**ABSTRACT:** Indocyanine Green (ICG)

fluorescence imaging has revolutionized the surgical management of colorectal cancer. Initially developed as a diagnostic dye for cardiovascular and hepatic output monitoring in the 1950s, ICG has found groundbreaking applications in fluorescence-guided surgery, particularly in oncological procedures, in the XXI century. By enhancing the visualization of vascular perfusion and lymphatic drainage patterns, ICG fluoroscopy has improved the precision of tumor resections and bowel reconstruction, minimized complications, and improved patient outcomes. This chapter explores the historical development, mechanisms of action, and clinical applications of ICG in colorectal cancer surgery, emphasizing its role in assessing bowel perfusion and identifying sentinel lymph nodes. Furthermore, we discuss the integration of ICG into minimally invasive and robotic-assisted techniques, highlighting its potential to transform surgical strategies and decision-making. While evidence supports ICG's effectiveness in reducing anastomotic complications, larger multicenter trials are still necessary to validate its benefits fully. As technologies advance, the integration of artificial intelligence into fluorescence imaging promises even greater precision in real-time tissue perfusion analysis. The future of digestive oncology surgery lies in adopting innovative tools like ICG, ensuring improved surgical accuracy, patient safety, and long-term survival rates.

**KEYWORDS:** Colorectal surgery, colorectal cancer, indocyanine green, fluoroscopy

## INTRODUÇÃO

O verde de indocianina (ICG) é um corante solúvel em água que ganhou destaque na área de medicina por imagem, particularmente no contexto da cirurgia guiada por fluorescência. Originalmente aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos em 1959 para monitoramento de débito cardíaco e hepático (DAI et al., 2023), suas aplicações expandiram-se significativamente, especialmente nas áreas cirúrgicas de câncer colorretal. As propriedades únicas do ICG, incluindo sua fluorescência próxima ao infravermelho, permitem a visualização aprimorada de tecidos, fluxo sanguíneo e drenagem linfática. Essa capacidade torna o ICG uma ferramenta inestimável para cirurgiões que buscam melhorar sua precisão e a segurança operatória.

O mecanismo de ação do baseia-se na capacidade do verde de indocianina de absorver e emitir luz no espectro próximo ao infravermelho, que penetra nos tecidos de maneira mais eficaz do que a luz visível. Quando injetado por via intravenosa, o ICG liga-se às proteínas plasmáticas e circula pela corrente sanguínea, sendo rapidamente captado por hepatócitos funcionais e excretado inalterado pelo sistema biliar cerca de oito minutos após a injeção. A fluorescência fornecida pelo ICG, quando excitada por uma fonte de energia extrínseca, aprimora a capacidade do cirurgião de avaliar a perfusão tecidual e, portanto, permite a tomada de decisões em tempo real durante os procedimentos cirúrgicos. Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia da integração do ICG em diversos contextos cirúrgicos, com atenção especial às cirurgias colorretais pelas vias minimamente invasivas, especialmente os procedimentos laparoscópicos, permitindo uma avaliação precisa do suprimento vascular do trato digestivo. Melhorando a precisão cirúrgica, ao

identificar regiões mal perfundidas, para realização de reconstruções intestinais (chamadas anastomoses), essa tecnologia tem o potencial de reduzir complicações pós-operatórias e acelerar a recuperação dos pacientes. À medida que cresce o corpo de evidências que apoiam o uso do ICG, torna-se cada vez mais claro que essa ferramenta inovadora desempenhará um papel central no futuro da oncologia cirúrgica.

## CONTEXTO HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO

A descoberta do verde de indocianina como corante fluorescente não é recente, tendo suas origens na metade do século XX. Ele foi originalmente desenvolvido pelos laboratórios de pesquisa da Kodak durante a Segunda Guerra Mundial (1939–1945) com finalidades fotográficas. Trata-se de uma molécula de tricabocianina, estéril e anfifílica, solúvel em água, com massa molecular de 774,99 g/mol (BALDARI et al., 2021), apropriada para injeção intravenosa (IV). Uma vez na corrente sanguínea, aproximadamente 98% do ICG liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, por meio de interações com regiões hidrofóbicas dessas proteínas. Essa interação lipofílica cria uma interface estável e não tóxica que reduz o risco de degradação do corante. O ICG é captado por hepatócitos por meio de processos mediados por transportadores de membrana, e mais de 80% é excretado na bile em até 18 horas, seguindo uma cinética de primeira ordem, com taxas de captação e excreção bem ajustadas (DAI et al., 2023). Posteriormente, o ICG é rapidamente eliminado do sangue para a bile com uma meia-vida de 3 a 4 minutos. Após essa fase rápida, a eliminação desacelera, com o corante residual podendo persistir no sangue por mais de uma hora.

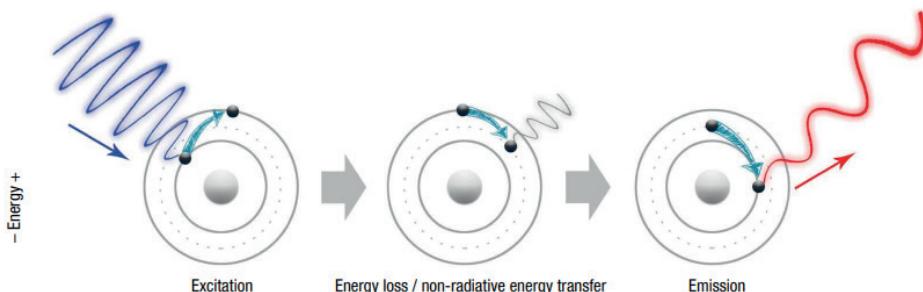
O primeiro teste médico com ICG foi realizado em 1957 na Clínica Mayo, nos EUA, pelo Dr. Irwin Fox (FISHER, 2012). Nos anos subsequentes, as aplicações do ICG se expandiram, incluindo a medição do fluxo sanguíneo renal (1963), a detecção de sopros cardíacos (1965) e a angiografia da retina, em oftalmologia (década de 1970). As limitações tecnológicas da época impediram o desenvolvimento extensivo da angiografia fluorescente até meados da década de 1990. A aceitação ampla da técnica foi ainda mais lenta, até que no início dos anos 2000, melhorias na resolução de imagens digitais forneceram uma alternativa satisfatória (imagens em tela) à fotografia baseada em filmes impressos (REINHART et al., 2015), permitindo seu uso em cirurgia.

Atualmente, o ICG é amplamente utilizado para analisar a perfusão tecidual em diversos procedimentos médicos avançados, incluindo cirurgias de aneurisma, gastrointestinais, hepatobiliares e linfangiografia, refletindo sua versatilidade e importância na medicina moderna. Sua aplicação em oncologia cirúrgica ganhou maior impulso quando os cirurgiões começaram a explorar seu potencial na identificação de tumores e na localização de linfonodos sentinelas, motivados por estudos que demonstraram que ressecções guiadas por ICG poderiam melhorar significativamente a identificação de áreas

anatômicas críticas com má perfusão no sistema gastrointestinal. Essa transição foi ainda apoiada pelo desenvolvimento de programas de treinamento e workshops destinados a capacitar profissionais no uso da fluorescência em suas rotinas.

## MECANISMOS DE AÇÃO E VISUALIZAÇÃO DE IMAGENS

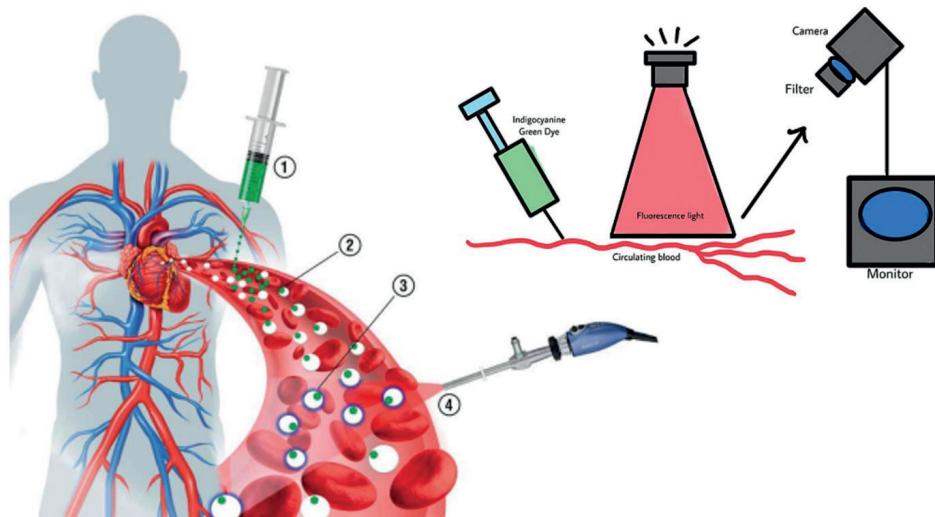
Segundo BALDARI et al. (2021), fluorescência é a propriedade de moléculas chamadas fluorocromos de emitirem radiação ao serem excitadas por uma fonte de energia, como feixes de laser ou luz, em determinados comprimentos de onda. Quando essa energia é absorvida, os elétrons são deslocados de um estado basal para um nível mais alto; ao retornarem ao estado inicial, a energia é emitida como fótons. Esses fótons podem ser reconhecidos como fluorescência de um comprimento de onda específico. A Figura 1, ilustra esse mecanismo. O corante ICG torna-se fluorescente quando exposto à luz no espectro NIR (*near-infrared*, comprimento de onda entre 800nm e 1000nm), emitida por uma fonte de energia luminosa extrínseca. A detecção da fluorescência não é possível a olho nu, pois o espectro visível ao olho humano varia entre 400nm e 700nm; assim, uma lente especial, acoplada a uma câmera, é necessária. A imagem captada é transmitida para uma tela de vídeo, permitindo que a equipe cirúrgica visualize as áreas onde o corante se acumula nos tecidos. A integração da fluoroscopia ICG na prática cirúrgica é facilitada pelo desenvolvimento de sistemas de imagem cada vez mais sofisticados, projetados para captar os sinais fluorescentes emitidos pelo ICG e traduzi-los em imagens de alta resolução em tempo real na sala de operação.



**Figura 1:** Demonstração dos princípios de absorção de energia e emissão sob a forma de luz fluorescente (Fonte: BALDARI et al., 2021)

Após ser injetado por via intravenosa, o ICG liga-se rapidamente às proteínas do plasma, especialmente às lipoproteínas, apresentando vazamento mínimo para o interstício (Figura 2). Não há metabólitos, e sua excreção ocorre de forma inalterada pelo fígado, sem conjugação com a bile. A velocidade de extração depende da função e vascularização hepática, mas geralmente é rápida, em torno de 8 minutos. Em nível celular, o comportamento do ICG é caracterizado por sua acumulação em tecidos com alto fluxo

sanguíneo e sua afinidade por certas estruturas celulares. Sua aplicação em abordagens minimamente invasivas, como cirurgias laparoscópicas e plataformas robóticas, destaca as potencialidades dessa tecnologia. Esta combinação, com acesso a imagens em tempo real, permite uma avaliação precisa da perfusão tecidual em diferentes órgãos, sendo o sistema digestivo uma das aplicações mais comuns. Além disso, os caminhos de drenagem linfática e os linfonodos sentinelas podem ser identificados, o que é um passo fundamental para o estadiamento e o planejamento do tratamento de outras malignidades, como câncer de mama, melanoma e, mais recentemente, câncer de colo uterino e endométrio.



**Figura 2:** (1) Injeção IV de ICG; (2) ligação às proteínas plasmáticas; (3) circulação na corrente sanguínea excitada pela luz em espectro NIR; (4) fluorescência detectada por laparoscopia e transmitida para o monitor de vídeo (adaptado de BALDARI et al., 2021)

## O PAPEL DA FLUOROSCOPIA COM ICG NA CIRURGIA COLORRETAL

Como foi dito, o verde de indocianina emergiu como uma ferramenta excepcional na oncologia cirúrgica, sendo inicialmente explorada no contexto do câncer colorretal, onde se torna especialmente útil na identificação de marcos anatômicos críticos e na avaliação da perfusão intestinal, essenciais para ressecções precisas e reconstruções bem-sucedidas.

O ICG tem se tornado instrumental na avaliação da perfusão do cólon, assegurando suprimento sanguíneo adequado aos segmentos intestinais remanescentes. Esse processo é denominado angiografia visceral, com enorme potencial para prevenir complicações isquêmicas. Os cirurgiões conseguem visualizar o fluxo sanguíneo tecidual, permitindo a identificação de áreas mal perfundidas que podem requerer ressecção adicional durante a divisão mesentérica. Essa capacidade é particularmente crucial em casos complexos, incluindo pacientes com comprometimento vascular pré-existente ou submetidos a ressecções muito extensas, em que poupar segmentos intestinais é fundamental para

a qualidade de vida do paciente. Seu uso tem demonstrado reduzir significativamente a incidência de complicações pós-operatórias decorrentes de fístulas digestivas, melhorando os desfechos clínicos dos pacientes, conforme será demonstrado adiante.

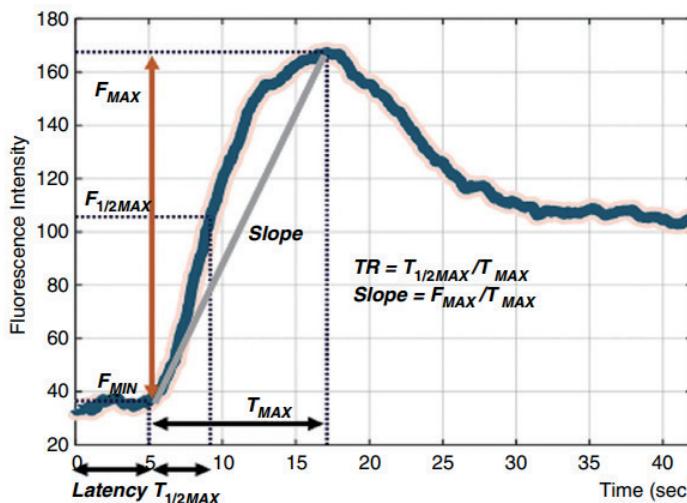
A aplicação do ICG também se estende ao mapeamento linfático, apesar de não ser sua principal utilização na cirurgia colorretal. Ao injetar o verde de indocianina no tumor ou no tecido adjacente durante a cirurgia, por meio de colonoscopia, os cirurgiões podem visualizar a drenagem linfática e localizar os primeiros linfonodos marcados pelo corante, chamados de sentinelas. Isso garante a inclusão destes na divisão do mesocôlon e com isso um estadiamento patológico mais preciso da doença, orientando a extensão da linfadenectomia. ALIUS et al. (2020) compararam os resultados de 12 estudos clínicos sobre o papel do ICG na identificação de linfonodos sentinelas em cirurgias de câncer de cólon. Um total de 337 pacientes foi incluído, classificados pré-operatoriamente nos estágios I ou II, nos quais metástases linfonodais foram previamente excluídas por tomografia computadorizada e ressonância magnética. Os resultados mostraram que a taxa de detecção do ICG alcançou 90%-95%, sendo considerado útil como método de linfografia para o câncer colorretal (DAI et al., 2023). A identificação precisa de linfonodos sentinelas pode levar a uma abordagem personalizada para a dissecção linfática, minimizando a morbidade e garantindo um estadiamento oncológico adequado.

A dose de ICG a ser utilizada pode variar com base em múltiplos fatores, incluindo a técnica cirúrgica, o peso corporal do paciente e a extensão da doença neoplásica. A maioria dos autores recomenda uma faixa de 5 a 10 mg de ICG para cirurgias colorretais, mas há variações entre diferentes grupos cirúrgicos. BALDARI et al. (2021) recomendam uma dose de 0,2 mg/kg, diluída em 10 ml de água estéril, administrada em *bolus* de 3 ml. Essa dosagem tem mostrado proporcionar fluorescência suficiente para a navegação intraoperatória, eficaz na identificação de estruturas vasculares críticas do cólon e do reto. Doses menores podem não fornecer visibilidade adequada, enquanto doses maiores podem prolongar desnecessariamente os tempos da imagem fluoroscópica. A Tabela 1 fornece uma comparação de doses aplicadas por diferentes autores.

Study	Fluorescence imaging system (manufacturer, country)	ICG dosage
Joosten et al. [21]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PINPOINT (Stryker, USA)</li> <li>- 1688 AIM 4K (Stryker, USA)</li> <li>- SPY-PHI Elite Imaging System (Stryker, USA)</li> </ul>	Not stated
Guerra et al. [15]	IMAGE1 5™ OPAL1 (Karl Storz, Germany)	25 mg in 5 mg boluses
Liot et al. [1]	PINPOINT (then Novadaq, Canada, now Stryker, USA)	7.5 mg
Karampinis et al. [18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PINPOINT (Novadaq, Canada, now Stryker, USA)</li> <li>- SPY-PHI Elite Imaging System (Novadaq, Canada, now Stryker, USA)</li> </ul>	7.5 mg
Ryu et al. [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VISERA ELITE II (Olympus, Japan)</li> <li>- 1688 AIM 4K (Stryker, Japan)</li> </ul>	5 mg <75 kg of BW/7.5 mg >75 kg of BW
Osterkamp et al. [16]	SPY-PHI Elite Imaging System (Stryker, USA)	5 mg
Nakashima et al. [14]	VISERA ELITE II (Olympus, Japan)	5 mg
Ishizuka et al. [19]	Photo Dynamic Eye (Hamamatsu Photonics, Japan)	2.5 mg
Osseis et al. [22]	Photo Dynamic Eye (Hamamatsu Photonics, Japan)	12.5 mg
Afifi et al. [17]	IMAGE1 5™ OPAL1 (Karl Storz, Germany)	0.25 mg/kg of BW
Ganguly et al. [20]	1588 AIM 4K (Stryker, USA)	5 mg

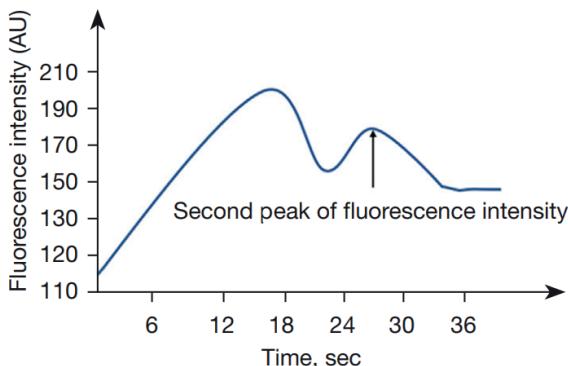
**Tabela 1:** diferentes modelos de sistemas ópticos para fluoroscopia disponíveis no mercado, e dosagens recomendadas em 11 estudos compilados na meta-análise publicada por CHRISTOFI et al. (2024); BW, *body weight* (peso corporal)

O tempo de administração do ICG também desempenha um papel fundamental em sua eficácia durante a cirurgia. Diversos estudos mediram a intensidade da fluorescência e seu comportamento ao longo do tempo para marcação ideal durante operações colorretais (SON et al., 2019; AHN et al., 2021). Após um período de latência de 5 a 40 segundos, dependendo da dose e da concentração injetada, a fluorescência começa a ser percebida, atingindo o pico de intensidade entre 15 e 20 segundos. A partir disso, decai lentamente, alcançando 50% de sua intensidade inicial após 25 a 60 segundos.



**Figura 3:** comportamento da curva tempo-fluorescência em angiografia com ICG, conforme descrita por AHN et al. (2021), utilizando uma dose de 0,25 mg/kg diluída em 10ml de água destilada e injetada lentamente durante 10 segundos; a curva mostra o período de latência ( $F_{MIN}$ ) até o brilho da fluorescência, atingindo o ponto máximo de intensidade ( $F_{MAX}$ ) em relação ao tempo ( $T_{MAX}$ ), criando uma curva ascendente, chamada *slope* ( $F_{MAX}/T_{MAX}$ ); mostra também o tempo ( $T_{1/2MAX}$ ) até a fluorescência reduzir-se à metade ( $F_{1/2MAX}$ ), e a razão tempo-perfusão ( $TR = T_{1/2MAX} / T_{MAX}$ )

Quando uma segunda dose de ICG é administrada por via intravenosa entre 1 e 3 minutos após o primeiro *bolus*, o período de latência se sobrepõe à fase de decaimento que está em andamento, e um segundo pico de fluorescência ocorre. No entanto, sua intensidade máxima tende a ser cerca de 10% menor do que a do primeiro pico, conforme demonstrado pela área sob a curva na Figura 4 (KONG et al., 2022).



**Figura 4:** Alteração da intensidade da fluorescência durante a angiografia com ICG em local da anastomose em pacientes mostrando um segundo pico de intensidade de fluorescência (AU, área sob a curva), de acordo com o estudo quantitativo de avaliação da perfusão anastomótica durante cirurgia colorretal, realizado por KONG et al. (2022).

## O ICG MELHORA OS RESULTADOS EM TERMOS DE RESSECÇÕES E ANASTOMOSES COLORRETAIS?

Numerosos estudos indicam que o ICG pode melhorar significativamente a identificação de padrões de perfusão em segmentos intestinais, guiando o cirurgião em direção a ressecções precisas. Ao visualizar o suprimento sanguíneo, os cirurgiões podem evitar áreas com perfusão comprometida, que apresentam maior risco de isquemia e necrose subsequente. Essa tecnologia também auxilia na avaliação da viabilidade da anastomose, após a remoção do tumor, permitindo uma melhor tomada de decisão em relação à mantê-la, refazê-la, ou mesmo substituir a anastomose por uma colostomia temporária. Pesquisas mostram que a implementação da imagem por fluorescência com ICG pode reduzir significativamente taxas de morbidade e complicações pós-operatória, incluindo vazamentos anastomóticos (fístulas) e infecções (peritonite). Esses benefícios são particularmente importantes no contexto do câncer colorretal, onde o objetivo não é apenas alcançar uma ressecção completa do tumor com número adequado de linfonodos, mas também minimizar o impacto da cirurgia na saúde geral do paciente e otimizar sua recuperação. Essa inovação está perfeitamente alinhada à tendência cirúrgica atual na direção a técnicas minimamente invasivas. Apesar disso, ainda há debate sobre a contribuição do ICG quanto ao ganho de efetividade e melhoria dos desfechos operatórios.

Duas robustas meta-análises recentes encontraram reduções significativas nas taxas de fistulas em estudos que compararam procedimentos assistidos ou não, por fluoroscopia. LIN et al. (2021) analisaram 3.137 pacientes em 11 estudos e demonstraram que a fluorescência por ICG reduziu significativamente taxas de vazamento anastomótico (OR, *odds ratio* = 0,31; IC – intervalo de confiança – 95%: 0,21 a 0,44;  $p < 0,0001$ ), complicações pós-operatórias (OR = 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,96;  $p < 0,025$ ) e reoperações (OR = 0,33; IC 95%: 0,16 a 0,68;  $p=0,003$ ). No entanto, não afetou de forma significativa o tempo operatório ou as taxas de infecção em sítio cirúrgico. Considerando apenas cirurgias do reto, XIA et al. (2023) desenvolveram uma meta-análise com 22 publicações, somando 4.738 pacientes. Os autores demonstraram que o uso de angiografia fluorescente com o verde de indocianina reduziu significativamente a ocorrência de fistulas, quando analisadas globalmente, após ressecções de câncer retal (RR, risco relativo = 0,46), especialmente as do tipo A (subclínicas ou apenas detectadas por exames de imagem; RR = 0,25). Vazamentos clinicamente relevantes (fistulas tipos B e C) não foram significativamente afetados (RR = 0,70 e RR = 0,97, respectivamente).

Além destes, um estudo prospectivo conduzido no Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de Nova York (MOUKARZEL et al., 2020), avaliou por meio de fluoroscopia-ICG, através de proctoscopia, a perfusão anastomótica do reto grampeado após retosigmoidectomias realizadas em 133 pacientes submetidas a cirurgias citorreduutoras para malignidades ginecológicas. Comparado a 277 pacientes não avaliadas por fluoroscopia, o grupo ICG apresentou menor taxa de fistula anastomótica (1,5% versus 4,7%;  $p=0,16$ ), menor necessidade de ostomia de proteção (6,8% versus 19,9%;  $p < 0,001$ ) e menor ocorrência de abscessos pós-operatórios (6,0% versus 15,9%;  $p=0,004$ ). Esses achados destacam mais uma vez o potencial do ICG em otimizar os resultados cirúrgicos, porém os autores ressaltam que estudos randomizados multicêntricos com amostras maiores de pacientes são necessários para validar esses benefícios.

## O ICG PODE MODIFICAR DECISÕES CIRÚRGICAS?

Na cirurgia colorretal, a aplicação principal do ICG reside na avaliação da perfusão intestinal. Essa capacidade pode influenciar significativamente a estratégia cirúrgica, incentivando uma ressecção mais extensa quando necessário ou uma abordagem mais conservadora quando a perfusão adequada é visualizada com segurança. Dentro deste contexto, a fluorescência pode ser particularmente valiosa em cirurgias de emergência, onde a avaliação da viabilidade intestinal é desafiadora.

Um estudo prospectivo realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Genebra avaliou 56 pacientes consecutivos submetidos a cirurgias abdominais de emergência, entre 2014 e 2015 (LIOT et al., 2018). O desfecho primário foi a modificação da estratégia cirúrgica após a avaliação intestinal

com ICG. A maioria dos casos envolvia aderências e hérnias internas (32%) e tumores intestinais oclusivos (21,5%). Em 18 pacientes (32% da coorte), a angiografia por NIR modificou a decisão cirúrgica, sendo que 67% dessas modificações (12 casos) levaram a estratégias mais conservadoras, evitando ressecções que foram inicialmente planejadas. Até o momento, este é o único estudo retrospectivo disponível no PubMed que aborda a tomada de decisão cirúrgica baseada na avaliação intraoperatória com NIR-ICG.

Uma pesquisa de cunho global promovida pelo projeto **ARIES** (*ARtificial Intelligence in Emergency and trauma Surgery*) teve como objetivo investigar conhecimentos, atitudes e práticas de cirurgiões de emergência, e implementou uma pesquisa sobre cirurgia guiada por fluorescência neste contexto (De SIMONE et al., 2024). Entre março e abril de 2023, um questionário composto por 27 perguntas foi enviado a 200 cirurgiões, com uma taxa de resposta de 96% (192 questionários), provenientes de 31 países. Os respondentes indicaram que a fluorescência com ICG pode apoiar procedimentos cirúrgicos de emergência desafiadores, especialmente em casos em que o processo inflamatório intestinal mostrar-se grave. No entanto, preocupações foram levantadas quanto à disponibilidade de equipamentos de imagem por fluorescência para cirurgias de emergências. Apenas 45,3% dos participantes relataram acesso à tecnologia tanto para cirurgias eletivas quanto emergenciais, enquanto 32,3% a utilizam somente para procedimentos eletivos. Apenas 1% relatou mudanças consistentes nas decisões intraoperatórias devido ao uso do ICG. Os pesquisadores destacam que um consenso entre especialistas e o aumento da acessibilidade ao equipamento são essenciais para integrar de forma eficaz a fluorescência com ICG na prática cirúrgica de emergência.

## LIMITAÇÕES DAS TÉCNICAS FLUOROSCÓPICAS

Como pudemos perceber, a fluorescência apresenta algumas limitações, como disponibilidade de equipamentos, o que leva a dependência tecnológica e aumento de custos dos procedimentos. Imagens subótimas podem levar à má interpretação de estruturas anatômicas, o que é particularmente problemático em ressecções cirúrgicas complexas. Variabilidades na calibração dos sistemas, bem como diferenças na experiência e proficiência dos operadores, podem resultar em resultados inconsistentes. Além disso, a maioria dos estudos que comparam os resultados do uso de ICG na prevenção de fístulas intestinais foram realizados em pequena escala, em centros únicos, e carecem de protocolos comparáveis para a angiografia com ICG. Ademais, as avaliações dependem do julgamento subjetivo dos cirurgiões. Para melhorar sua aplicação clínica, além do treinamento contínuo dos cirurgiões, o desenvolvimento de análises quantitativas para avaliação objetiva da fluorescência é essencial. Nos últimos anos, a integração de inteligência artificial (IA) na cirurgia minimamente invasiva tem mostrado resultados promissores na análise de fluoroscopia, orientando os cirurgiões na seleção mais apropriada do local de ressecção.

Outro aspecto a ser considerado é o agente de contraste utilizado na imagem fluoroscópica. Embora o verde de indocianina tenha mostrado ser promissor, sua eficácia pode ser influenciada por fatores como deficiências próprias ao paciente quanto a perfusão tecidual, tempo e dose de administração, já que ainda não há padronização clara quanto à dosagem ideal para uma visualização fluorescente otimizada. Finalmente, embora os efeitos colaterais associados ao ICG sejam raros, reações alérgicas podem ocorrer, especialmente em pacientes com histórico de alergias a contrastes. As soluções de ICG contêm traços de iodo, também presente em contrastes usados em tomografias computadorizadas. Por isso, é necessário revisar o histórico de alergias do paciente antes de realizar a angiografia com ICG, além de monitorar possíveis reações alérgicas durante o procedimento cirúrgico (SON et al., 2021).

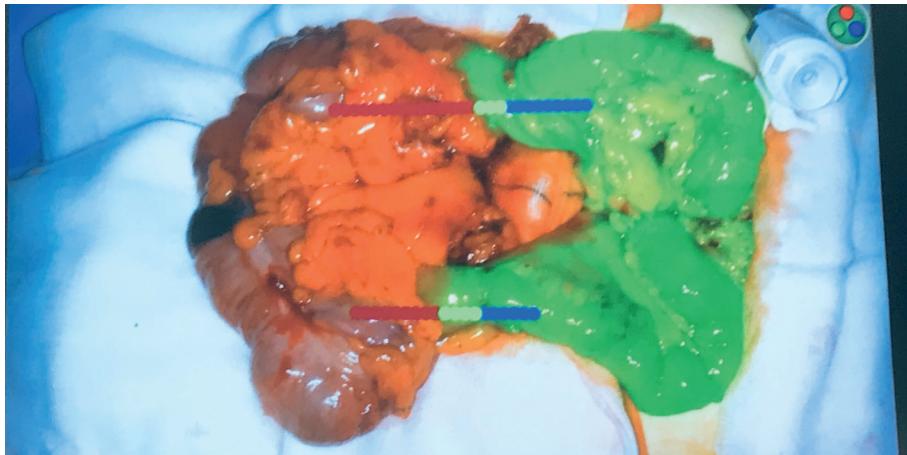
## DIREÇÕES FUTURAS NA FLUOROSCOPIA COM ICG

A cirurgia robótica emergiu como uma abordagem transformadora na oncologia cirúrgica, particularmente em tumores digestivos. Uma das principais vantagens é a capacidade de fornecer aos cirurgiões uma visão tridimensional do campo operatório, combinada com a destreza dos instrumentos robóticos. Essa característica é particularmente benéfica em ressecções complexas, onde as técnicas tradicionais podem ser limitadas pela ergonomia humana. Os braços articulados podem manobrar com precisão em espaços restritos, minimizando o trauma tecidual. Consequentemente, os pacientes frequentemente apresentam menos dor pós-operatória, tempos de recuperação mais curtos e menores taxas de complicações, fatores cruciais no manejo de cânceres complexos. A integração de plataformas robóticas na prática cirúrgica tem a vantagem de aproveitar outras tecnologias avançadas de imagem, como a fluorescência. Desde 2010, a tecnologia NIR foi acoplada à plataforma do Sistema daVinci (Intuitive®), criando uma combinação sinérgica que não apenas facilita a navegação cirúrgica, mas também ajuda na identificação extremamente acurada de marcos anatômicos, conforme anteriormente descrito, melhorando ainda mais a eficácia das ressecções intestinais (MARANO et al., 2013).

A integração da inteligência artificial (IA) na quantificação da perfusão tecidual durante a fluoroscopia com verde de indocianina influencia diretamente a tomada de decisão sobre ressecções. Algoritmos de IA foram desenvolvidos para analisar os dados da fluorescência do ICG em tempo real, fornecendo aos cirurgiões informações cruciais sobre a dinâmica da perfusão durante os procedimentos operatórios. Esses algoritmos podem identificar variações na perfusão que não seriam visíveis a olho nu, permitindo uma compreensão mais detalhada do suprimento vascular ao sistema digestivo. Alguns sistemas comerciais de NIR já incorporaram melhorias básicas no sinal fluorescente e na estimativa da perfusão. No entanto, a integração de métodos avançados de IA poderia oferecer previsões mais acionáveis, especialmente durante a fase dinâmica de *inflow-outflow*, que ocorre

em segundos a minutos após a administração do ICG. Potencialmente, os algoritmos em teste podem sugerir ao cirurgião o local ideal para fazer a secção intestinal, conforme apresentado na Figura 5.

Além disso, técnicas de aprendizado (*machine learning*) podem ser aplicadas a grandes bancos de dados de imagens fluorescentes de ICG, permitindo o desenvolvimento de modelos preditivos que identifiquem padrões de perfusão com base nas características individuais dos pacientes. Atualmente, sistemas capazes de realizar avaliações em tempo real com IA, como o CLASSICA-OR, estão em desenvolvimento e têm protótipos validados (MOYNIHAN et al., 2023).



**Figura 5:** Avaliação por algoritmo de inteligência artificial acoplado à fluorescência por verde de indocianina, com a marcação em barra na tela mostrando para o cirurgião a parte azul da barra correspondendo à melhor perfusão tecidual, em oposição à área vermelha (de pior perfusão, ou seja, isquemia) e a área verde da barra como a sugerida para o grampeamento e secção intestinal (Fonte: o próprio autor, arquivo pessoal)

## CONCLUSÃO

O avanço da imagem por fluorescência com verde de indocianina abriu possibilidades para uma nova era no manejo cirúrgico do câncer colorretal. É fundamental reconhecer o impacto transformador que esta tecnologia está agregando às técnicas de ressecção cirúrgica e reconstrução intestinal, além de permitir, em menor escala, linfografia e pesquisa de linfonodos sentinelas. Ao aprimorar a visualização da perfusão vascular, fornece informações em tempo real que permitem a tomada de decisões que podem aumentar significativamente a precisão cirúrgica, otimizando os resultados, com redução de complicações e excelência oncológica, em termos de margens e número de linfonodos ressecados. Contudo, ainda são necessários ensaios multicêntricos randomizados de alta qualidade para validar esses benefícios de forma definitiva. O futuro da cirurgia oncológica digestiva reside na exploração contínua e na integração de tecnologias, incluindo plataformas robóticas e inteligência artificial, tornando essencial que o cirurgião mantenha o compromisso com o

aprendizado contínuo e a adaptação, garantindo o máximo aproveitamento do potencial de inovações em sua prática diária.

## REFERÊNCIAS

Ahn HM, Son GM, Lee IY, Park SH, Kim NS, Baek KR. Optimization of indocyanine green angiography for colon perfusion during laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2021 Jul;23(7):1848-1859. doi: 10.1111/codi.15684. Epub 2021 May 11. PMID: 33894016; PMCID: PMC8359947.

Alius C, Tudor C, Badiu CD, Dascalu AM, Smarandache CG, Sabau AD, Tanasescu C, Balasescu SA, Serban D. Indocyanine Green-Enhanced Colorectal Surgery-between Being Superfluous and Being a Game-Changer. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 24;10(10):742. doi: 10.3390/diagnostics10100742. PMID: 32987841; PMCID: PMC7600504.

Baldari L, Boni L, Cassinotti E, Fingerhut A. ICG-Enhanced fluorescence-guided laparoscopic surgery. 3ed Edition, 2021: Endo Press GmbH, Germany.

Christofi A, Traska T, Dimitroulis D. Near-infrared indocyanine green angiography in recognizing bowel ischemia in emergency surgery: game changer or overrated? *Innov Surg Sci.* 2024 Jul 15;9(3):113-121. doi: 10.1515/iss-2024-0013. PMID: 39309192; PMCID: PMC11415940.

Dai ZY, Shen C, Mi XQ, Pu Q. The primary application of indocyanine green fluorescence imaging in surgical oncology. *Front Surg.* 2023 Feb 17;10:1077492. doi: 10.3389/fsurg.2023.1077492. PMID: 36874469; PMCID: PMC9982003.

De Simone B, Abu-Zidan FM, Saeidi S, Deeken G, Biffl WL, Moore EE, Sartelli M, Coccolini F, Ansaldi L, Di Saverio S; ICG Fluorescence Guided Emergency Surgery Survey Consortium; Catena F. Knowledge, attitudes and practices of using Indocyanine Green (ICG) fluorescence in emergency surgery: an international web-based survey in the ARIificial Intelligence in Emergency and trauma Surgery (ARIES)-WSES project. *Updates Surg.* 2024 Sep;76(5):1969-1981. doi: 10.1007/s13304-024-01853-z. Epub 2024 May 27. PMID: 38801604.

Fisher YL. History of Indocyanine Green (ICG), December 10, 2012. <https://imagebank.asrs.org/file/2196/history-of-indocyanine-green-icg> [accessed in December 3, 2024]

Kong W, Wang B, Niu Q, Lin C, Fan D. Quantitative evaluation of anastomotic perfusion during colorectal surgery via indocyanine green fluorescence angiography: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2022 Dec;10(24):1402. doi: 10.21037/atm-22-5312. PMID: 36660668; PMCID: PMC9843406.

Lin J, Zheng B, Lin S, Chen Z, Chen S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jan;36(1):27-39. doi: 10.1007/s00384-020-03729-1. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886195.

Liot E, Assalino M, Buchs NC, Schiltz B, Douillard J, Morel P, Ris F. Does near-infrared (NIR) fluorescence angiography modify operative strategy during emergency procedures? *Surg Endosc.* 2018 Oct;32(10):4351-4356. doi: 10.1007/s00464-018-6226-9. Epub 2018 May 16. PMID: 29770885; PMCID: PMC6132899.

Marano A, Priora F, Lenti LM, Ravazzoni F, Quarati R, Spinoglio G. Application of fluorescence in robotic general surgery: review of the literature and state of the art. *World J Surg.* 2013 Dec;37(12):2800-11. doi: 10.1007/s00268-013-2066-x. PMID: 23645129.

Moukarzel LA, Byrne ME, Leiva S, Wu M, Zhou QC, Iasonos A, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Gardner G, Leitao MM Jr, Broach VA, Chi DS, Long Roche K, Zivanovic O. The impact of near-infrared angiography and proctoscopy after rectosigmoid resection and anastomosis performed during surgeries for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):397-401. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.022. Epub 2020 May 24. PMID: 32460995; PMCID: PMC7693678.

Moynihan A, Boland P, Cucek J, Erzen S, Hardy N, McEntee P, Rojc J, Cahill R. Technical and functional design considerations for a real-world interpretable AI solution for NIR perfusion analysis (including cancer). *Eur J Surg Oncol.* 2024 Dec;50(12):108273. doi: 10.1016/j.ejsco.2024.108273. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38538505.

Moynihan A, Hardy N, Dalli J, Aigner F, Arezzo A, Hompes R, Knol J, Tuynman J, Cucek J, Rojc J, Rodríguez-Luna MR, Cahill R. CLASSICA: Validating artificial intelligence in classifying cancer in real time during surgery. *Colorectal Dis.* 2023 Dec;25(12):2392-2402. doi: 10.1111/codi.16769. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932915.

Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016 Apr;23(2):166-75. doi: 10.1177/1553350615604053. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359355.

Son GM, Ahn HM, Lee IY, Lee SM, Park SH, Baek KR. Clinical effect and standardization of indocyanine green angiography in the laparoscopic colorectal surgery. *J Minim Invasive Surg.* 2021 Sep 15;24(3):113-122. doi: 10.7602/jmis.2021.24.3.113. PMID: 35600102; PMCID: PMC8977386.

Son GM, Kwon MS, Kim Y, Kim J, Kim SH, Lee JW. Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2019 May;33(5):1640-1649. doi: 10.1007/s00464-018-6439-y. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203201; PMCID: PMC6484815.

Xia S, Wu W, Luo L, Ma L, Yu L, Li Y. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 12;10:1157389. doi: 10.3389/fmed.2023.1157389. PMID: 37250631; PMCID: PMC10213353.

## CAPÍTULO 5

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DELIRIUM TREMENS: UMA REVISÃO NARRATIVA

---

*Data de submissão: 08/11/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

**Pedro Josefino Custódio de Araújo**

**Joel Ribamar de Freitas Lunguinho**

**Millena Alves Coelho**

**Rosa Maria Dias Dourado**

**Gabriel Rosa Leão**

**Mariano Lucas da Silva Gomes**

**Lucas Baltazar Adamoglu de Mendonça**

**Sthefany Macedo Lopo**

**Gabriel Jhomilson Rodrigues Coelho**

**Paulo Victor Dias**

**Fernanda Chaveiro da Silva**

**Cynara Monteiro Corrêa**

**RESUMO:** A problemática do consumo excessivo de bebidas alcoólicas e seus efeitos sobre a saúde mental, em particular a Síndrome de Abstinência Alcoólica (SAA) e o Delirium Tremens (DT), é preocupante mundialmente. Este estudo teve como objetivo revisar as principais recomendações e práticas contemporâneas

no tratamento farmacológico do DT. Utilizando as palavras-chave “Delirium Tremens”, “Alcohol withdrawal”, “Treatment”, e “Management”, foi conduzida uma revisão narrativa da literatura científica nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MEDLINE (PubMed), incluindo artigos publicados nos últimos dez anos (2014-2023). Os principais achados sugerem que os benzodiazepínicos, como o diazepam e lorazepam, são consistentemente apontados como primeira escolha no tratamento dos sintomas do DT. Entretanto, o potencial de abuso dessas substâncias motiva a busca por alternativas, como o ácido gama-hidroxibutírico, a carbamazepina, os barbitúricos e o haloperidol. Em casos onde doses elevadas de benzodiazepínicos não surtem efeito ou quando há resistência ao tratamento, a adição de fármacos como antipsicóticos, propofol ou barbitúricos é proposta. Baseado em análises preliminares, os resultados também direcionam para a efetividade e segurança da combinação de dexmedetomidina e sulfato de magnésio, opções terapêuticas promissoras, na diminuição da duração dos sintomas do DT. Este estudo ressalta a necessidade de mais pesquisas futuras sobre o tema, de forma a

aprimorar a abordagem clínica no manejo do DT.

**PALAVRAS-CHAVE:** Abstinência alcoólica; farmacoterapia; síndrome de abstinência.

## PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DELIRIUM TREMENS: A NARRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** The issue of excessive alcohol consumption and its effects on mental health, particularly Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) and Delirium Tremens (DT), is a worldwide concern. This study aimed to review the main contemporary recommendations and practices in the pharmacological treatment of DT. Utilizing the keywords “Delirium Tremens”, “Alcohol withdrawal”, “Treatment”, and “Management”, a narrative review of the scientific literature was conducted in the databases of the Virtual Health Library (VHL) and MEDLINE (PubMed), including articles published in the last ten years (2014-2023). The main findings suggest that benzodiazepines, such as diazepam and lorazepam, are consistently pointed out as the first-choice treatment for DT symptoms. However, the abuse potential of these substances motivates the search for alternatives, such as gamma-hydroxybutyric acid, carbamazepine, barbiturates, and haloperidol. In cases where high doses of benzodiazepines have no effect or when there is resistance to treatment, the addition of drugs such as antipsychotics, propofol, or barbiturates is proposed. Based on preliminary analyses, results also direct toward the effectiveness and safety of combining dexmedetomidine and magnesium sulfate, promising therapeutic options, in reducing the duration of DT symptoms. This study emphasizes the need for more future research on the topic, to refine the clinical approach in managing DT.

**KEYWORDS:** Alcohol withdrawal; pharmacotherapy; withdrawal syndrome.

## INTRODUÇÃO

O consumo de bebidas alcoólicas é uma prática enraizada na história do Brasil. Notavelmente, entre os homens, a faixa etária mais impactada é a de 25 a 34 anos, enquanto entre as mulheres, o grupo mais vulnerável situa-se entre 18 e 24 anos. Além disso, esse padrão de consumo abusivo está se tornando mais prevalente, atingindo diversas camadas sociais do país, principalmente entre jovens, compreendendo indivíduos de 14 a 18 anos (Queiroz *et al.*, 2021).

No Brasil, 17,9% da população adulta enfrenta um consumo excessivo de bebidas alcoólicas. Em 2017, a ingestão dessas substâncias contribuiu para 1,4% do total de óbitos registrados no país. Embora os homens se destaquem como o grupo mais propenso ao consumo de álcool, é notável que o percentual de mulheres que já experimentaram tal substância ao menos uma vez na vida está em ascensão, superando o crescimento observado entre os homens (Brasil, 2022).

O etanol, molécula fundamental na composição química do álcool, pode desencadear alterações neuroquímicas, principalmente no encéfalo. Essa substância exerce uma influência significativa na homeostase dos neurotransmissores cerebrais. Especificamente, o álcool afeta o sistema gabaérgico, resultando em uma mudança no equilíbrio entre

ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e glutamato. No uso crônico do álcool, o desequilíbrio na concentração desses neurotransmissores desencadeia um processo adaptativo, no qual os níveis de glutamato no corpo tendem a aumentar (Teixeira, 2021).

A Síndrome de Abstinência Alcoólica (SAA) ocorre como uma reação à cessação ou redução da ingestão de álcool após um período prolongado de uso intenso. Os distúrbios mais frequentes incluem hiperatividade autonômica (como taquicardia e sudorese), tremores, insônia, náusea ou vômito, agitação, ansiedade e alucinações (visuais, táteis ou auditivas). Suas manifestações clínicas mais graves são o Delirium Tremens (DT) e as convulsões de abstinência alcoólica. Os sintomas de SAA emergem, em geral, dentro de 6 a 24 horas após a última ingestão de álcool (exceto as manifestações graves, que aparecem entre 24 e 72 horas) (Bayard *et al.*, 2004).

O álcool age como um depressor do Sistema Nervoso Central (SNC), amplificando a liberação de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) no cérebro e influenciando os receptores GABA tipo A (GABA A), ao mesmo tempo que inibe a atividade do receptor de glutamato N-metil-d-aspartato (NMDA) pós-sináptico. Com a exposição prolongada ao álcool, ocorre regulação negativa dos receptores GABA A e regulação positiva dos receptores NMDA e do sistema glutamatérgico. Quando há queda abrupta nos níveis séricos de álcool, promove-se, portanto, excitação mediada pelo glutamato, o que resulta em excitação do SNC e hiperatividade autonômica, podendo levar aos sintomas da SAA (Day; Daly, 2022).

O DT é uma sequência grave da SAA, caracterizado por um estado flutuante de confusão aguda, alucinações e alterações autonômicas severas (como hipertensão e taquicardia). Geralmente se inicia cerca de três dias após o aparecimento dos sintomas de abstinência alcoólica e dura de um a oito dias. O DT é um distúrbio flutuante de atenção e cognição de início rápido, que ocorre em 3 a 5% dos pacientes hospitalizados por SAA e possui taxa de mortalidade de 5 a 10% (Schuckit, 2014; Tiglao; Meisenheimer, 2021).

O tratamento do DT é um tópico altamente debatido no campo médico devido às suas controvérsias. As diretrizes atuais endossam o uso de benzodiazepínicos como terapia padrão, mas a dosagem, a duração do tratamento e a abordagem - seja fixa ou sintomática - permanecem como questões de debate. Além disso, a eficácia das terapias adjuvantes, como os antipsicóticos e os beta-bloqueadores, é uma área de pesquisa em curso, deixando muitas áreas do tratamento do DT mal compreendidas (Sachdeva; Chandra; Deshpande, 2014).

Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo revisar, de forma narrativa, as recomendações atuais da literatura científica acerca do tratamento farmacológico do Delirium Tremens: medicamentos utilizados, dosagem, duração do tratamento e abordagem. Tal revisão pode embasar novas pesquisas e maior difusão à comunidade médica sobre as opções terapêuticas mais eficazes, além de evidenciar as principais lacunas no manejo do DT.

## MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão narrativa de literatura (RNL) possui caráter amplo e se propõe a abordar e descrever a seguinte questão orientadora: “O que a literatura médica dos últimos 10 anos discorre a respeito do tratamento farmacológico do Delirium Tremens?”.

Para a seleção das produções científicas, a fim de elucidar a questão norteadora, foi conduzida uma pesquisa no conjunto de base de dados eletrônicos da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na base de dados MEDLINE (PubMed), utilizando as palavras-chave: “Delirium Tremens”, “Alcohol withdrawal”, “Treatment” e “Management”.

Posteriormente, procedeu-se à leitura dos resumos dos artigos a fim de incluir aqueles que apresentassem relevância ou tratamento direto do tema em questão. Foram considerados artigos publicados nos últimos dez anos, abrangendo o período de 2014 a 2023. Os trabalhos com data de publicação anterior a 2014 foram analisados quanto à data de atualização e/ou verificação - os que estavam dentro do período estabelecido foram incluídos. Os tipos de estudos considerados como critérios de inclusão foram: *guidelines* e estudos observacionais, desde que estivessem disponíveis no idioma inglês.

Na etapa subsequente, procedeu-se à leitura completa dos artigos, visando a exclusão daqueles que não guardavam pertinência ou não abordavam diretamente o tema em questão. Adicionalmente, foram descartados os artigos cuja data de publicação/atualização ultrapassava o período de dez anos.

Na etapa final, quatro artigos foram selecionados para análise. Esta avaliação foi conduzida utilizando a técnica de análise temática proposta por Minayo (2007). O método foi aplicado em três fases distintas: a pré-análise, na qual os dados foram organizados; a exploração do material, na qual os dados foram agrupados em categorias; e o tratamento e interpretação dos resultados. Essas escolhas foram feitas em consonância com a questão orientadora e em conformidade com o critério de data de publicação previamente estabelecido.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Quadro 1, encontra-se a descrição dos trabalhos incluídos, incluindo o título da diretriz/artigo e seus objetivos. Essa apresentação proporciona uma visão abrangente dos artigos selecionados para este estudo.

TÍTULO	OBJETIVOS
<b>NICE (UK, 2010) – Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications.</b>	Fornecer recomendações sobre a gestão da abstinência aguda do álcool e o tratamento de condições relacionadas.
<b>ASAM (Alvanzo, 2020) – The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management.</b>	Orientar o manejo da abstinência alcoólica em ambientes ambulatoriais e hospitalares.
<b>WFSBP (Soyka et al., 2016) – Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision.</b>	Apresentar estratégias para tratar o Delirium Tremens, utilizando principalmente medicamentos sedativos-hipnóticos.
<b>Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022 – Use of a combination of dexmedetomidine and magnesium sulfate as a multimodal approach to the treatment of alcoholic delirium.</b>	Avaliar novas abordagens (dexmedetomidina e sulfato de magnésio) no tratamento do Delirium Tremens.

Quadro 1 – Caracterização da literatura selecionada

Fonte: próprio dos autores (2023).

Com base na análise dos três *guidelines*, foi construído o Quadro 2, que resume as recomendações para a farmacoterapia do DT até o presente momento, incluindo as opções terapêuticas de primeira linha de tratamento, opções alternativas e opções complementares à terapia inicial.

GUIDELINE	TRATAMENTO INICIAL PREFERENCIAL	OPÇÕES ALTERNATIVAS	OPÇÕES COMPLEMENTARES
<b>NICE (UK, 2010, revisto em 2017)</b>	Lorazepam oral	Lorazepam injetável, haloperidol	
<b>ASAM (Alvanzo, 2020)</b>	Benzodiazepínicos por via intravenosa e infusão intermitente	Barbitúricos	Fenobarbital, antipsicóticos
<b>WFSBP (Soyka et al., 2016)</b>	Diazepam por via intravenosa	Ácido gama-hidroxibutírico (GHB), carbamazepina	Antipsicóticos (haloperidol, principalmente); pentobarbital; propofol

Quadro 2 – Resumo do tratamento recomendado para o Delirium Tremens, de acordo com os *guidelines* selecionados

Fonte: próprio dos autores (2023).

## NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE):

O *guideline* produzido pelo NICE (UK, 2010) é um guia que abrange os cuidados para adultos e jovens (a partir de 10 anos de idade) com problemas de saúde física total ou parcialmente causados por transtornos relacionados ao uso de álcool. Ele fornece recomendações sobre a gestão da abstinência aguda do álcool e o tratamento de condições relacionadas. Essa diretriz passou por uma atualização em abril de 2017 e foi verificada em janeiro de 2019.

A abordagem do DT, de acordo com as orientações do NICE, demanda uma estratégia clínica baseada, a princípio, na administração de lorazepam oral. Persistindo os sintomas, ou em casos onde a medicação oral seja recusada, há como alternativas recomendadas: lorazepam injetável ou haloperidol. Em abril de 2017, ambas as opções envolviam um uso off-label, ou seja, uma utilização destes medicamentos para condições que não estão especificadas nas aprovações formais. Caso o DT se manifeste em um paciente já em tratamento para SAA, sugere-se uma revisão do regime medicamentoso empregado na gestão da abstinência (UK, 2010).

### **AMERICAN SOCIETY OF ADDICTION MEDICINE (ASAM):**

O *guideline* da ASAM foi elaborado para orientar o manejo da abstinência alcoólica em ambientes ambulatoriais e hospitalares. Destina-se principalmente a médicos, enfermeiros, assistentes médicos e farmacêuticos que lidam rotineiramente com a questão da dependência alcoólica. No entanto, é importante ressaltar que as orientações e recomendações desta diretriz não têm o propósito de substituir os regulamentos federais ou estaduais (Alvanzo, 2020).

De acordo com o *guideline* ASAM, sempre que possível, o início do tratamento farmacológico para o transtorno do uso de álcool (AUD) deve ocorrer simultaneamente ao manejo da abstinência alcoólica, desde que o estado cognitivo do paciente permita. Para controlar a agitação em um paciente com Delirium Tremens (DT), a primeira opção são os benzodiazepínicos - que, muitas vezes, devem ser administrados em doses mais elevadas do que o usual, a fim de manter o paciente sedado com leve sonolência. A via preferencial é a intravenosa, por infusão intermitente (a infusão contínua não tem evidência de superioridade, além de ser consideravelmente mais cara). Ademais, recomenda-se utilizar um protocolo posológico estabelecido como guia, porém individualizar a posologia de acordo com o quadro clínico do paciente (Alvanzo, 2020).

No entanto, é crucial ter cautela, pois doses que ultrapassam o limite tolerado pelo indivíduo podem resultar em depressão respiratória, hiponatremia, acidose metabólica, sedação excessiva e acúmulo de metabólitos benzodiazepínicos de ação prolongada. Em casos de pacientes delirantes por um período superior a 72 horas, é importante avaliar a possibilidade de delirium induzido por drogas e considerar a retirada de outros agentes gabaérgicos, como a gabapentina ou o carisoprodol. Caso o paciente atinja a sonolência leve e esteja calmo e cooperativo, recomenda-se alterar o tratamento intravenoso para a via oral, desencadeado por sintomas (Alvanzo, 2020).

Os barbitúricos representam uma alternativa viável aos benzodiazepínicos no tratamento do DT, mas não são preferidos aos BZDs. Além disso, tanto o fenobarbital quanto os antipsicóticos podem ser empregados como medicações adjuvantes dos BZDs, quando o DT não é controlado apenas com a monoterapia benzodiazepínica. É crucial

destacar que certos medicamentos, como os agonistas alfa2-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos e o paraldeído, não devem ser utilizados no tratamento do DT (Alvanzo, 2020).

## WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY (WFSBP):

De acordo com o *guideline* da WFSBP (Soyka *et al.*, 2016), as principais estratégias de tratamento para o DTs envolvem o uso de medicamentos sedativos-hipnóticos, especialmente os Benzodiazepínicos (BZDs), que se acredita serem mais eficazes do que os antipsicóticos na redução da duração do Delirium Tremens e do risco de mortalidade.

Os BZDs são eficazes na redução de sintomas-chave do DT, como ansiedade, agitação e sintomas de hiperatividade autonômica. Os mais recomendados para tratamento do DT são o diazepam e o lorazepam. Em relação ao BZD escolhido, a administração intravenosa de diazepam pode ser preferível. Em pacientes com insuficiência hepática ou idosos, pode ser preferível a utilização de BZDs de curta duração, como lorazepam e oxazepam (Soyka *et al.*, 2016).

A dosagem do BZD é determinada em função da gravidade do Delirium e de características individuais do paciente. Para casos graves, a administração dessas drogas deve ser realizada por via intravenosa para garantir a dosagem adequada. Estudos relataram doses iniciais que variaram de 15 a 215 mg de diazepam para alcançar a sedação adequada (Thompson; Johnson; Maddrey, 1975), mas, segundo as recomendações, o tratamento pode requerer uma dosagem extremamente alta, podendo chegar até 1000 mg por dia de equivalentes de Diazepam (Soyka *et al.*, 2016).

Existem duas abordagens principais para a administração dos BZDs: dose fixa e controle sintomático (ou sintoma-acionado). A abordagem de dose fixa envolve a administração de doses específicas de BZD em intervalos regulares, independentemente dos sintomas do paciente. Por outro lado, a abordagem de controle sintomático envolve a administração do BZD apenas quando os sintomas do paciente atingem um certo nível, determinado por avaliações clínicas regulares. Estudos recentes mostraram que a abordagem de controle sintomático do lorazepam resultou no uso de doses menores de medicamento e numa duração de tratamento mais curta do que um plano de redução fixo da droga (Soyka *et al.*, 2016).

Alguns clínicos preferem a abordagem sintomática, enquanto outros propõem o esquema de dosagem fixa com “carga” de diazepam, envolvendo a administração de 20 mg a cada hora até que os sintomas do paciente diminuam. No entanto, muitos pacientes requerem menos medicação do que isso. Outros esquemas posológicos possíveis incluem diazepam 10 mg a cada 6 horas ou lorazepam 2 mg ou clordiazepóxido 50 mg a cada 4-6 horas (Soyka *et al.*, 2016).

Apesar da eficácia dos BZDs, um fator limitante significativo é o potencial de abuso desses medicamentos. Em vista disso, medicamentos alternativos, como GABAérgicos e anticonvulsivantes, têm sido estudados. O Ácido gama-hidroxibutírico (GHB) apresentou eficácia comparável aos BZDs, assim como o Carbamazepina (CBZ). No entanto, seu uso deve ser estritamente supervisionado, devido ao seu potencial de abuso (Soyka *et al.*, 2016).

O uso de antipsicóticos, especialmente o haloperidol, pode ser recomendado em combinação com um BZD para o tratamento da agitação grave - essencial no manejo do DT -, apesar de não haver ensaios clínicos randomizados disponíveis até então (Soyka *et al.*, 2016).

Além disso, em casos em que altas doses de benzodiazepínicos não são efetivas ou quando ocorre refratariedade ao tratamento, pode-se considerar a adição de outros agentes sedativos-hipnóticos, como o pentobarbital ou o propofol. Esses medicamentos atuam em receptores diferentes, proporcionando uma abordagem alternativa para o controle do DT (Mayo-Smith *et al.*, 2004). Outra estratégia utilizada para casos de SAA resistente a BZDs é a utilização de opioides por curto prazo (Soyka *et al.*, 2016), baseada em alguns relatórios com base em séries de caso.

#### **HAVRYLOV; GOMON; TEREKHOVSKYI, 2022:**

No ensaio observacional prospectivo conduzido pela National Pirogov Memorial Medical University em Vinnytsia (Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022), oitenta pacientes, divididos em quatro grupos, foram acompanhados para avaliar distintas abordagens no tratamento do DT. O grupo controle recebeu terapia de sedação padrão com BZD (diazepam 10-20 mg a cada 4 a 6 horas). No grupo 1, o tratamento foi baseado na administração intravenosa de solução de sulfato de magnésio a 25% na dose de 50 mg/kg (a cada 8 horas), complementando a terapia de sedação padrão. No grupo 2, após uma única vez ministrada a dose de 10 a 20 mg de diazepam, foi instituída uma infusão de longo prazo de dexmedetomidina, iniciada com dose de 0,7 µg/kg/h, ajustada posteriormente de acordo com o nível de sedação conforme a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). No grupo 3, a administração inicial de diazepam foi seguida de uma solução intravenosa de 25% de sulfato de magnésio a cada 12 horas, juntamente com uma infusão contínua de dexmedetomidina, como o esquema do grupo 2 (Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022).

Ao término do estudo, os resultados indicaram que, nos pacientes tratados com a terapia padrão (grupo 1), o tempo de duração do delirium foi consideravelmente maior ( $5.40 \pm 1.48$  dias), enquanto que a combinação de dexmedetomidina e sulfato de magnésio (grupo 3) obteve os melhores resultados em relação esse parâmetro ( $1,1 \pm 0,18$  dias) (Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022).

A combinação de dexmedetomidina e sulfato de magnésio não teve efeitos adversos na hemodinâmica do paciente, além de ser segura para os rins, fígado e não causar problemas respiratórios. Ademais, no grupo 3, houve melhora nos níveis de cortisol e serotonina. Todavia, a dosagem exata de magnésio e o regime ideal para sua administração ainda são questões que requerem mais estudos (Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022).

GUIDELINE/ARTIGO	RECOMENDAÇÕES/CONCLUSÕES COMPLEMENTARES
<b>NICE (UK, 2010, revisto em 2017)</b>	Em caso de DT em paciente já em tratamento para SAA, sugere-se revisão do regime medicamentoso.
<b>ASAM (Alvanzo, 2020)</b>	Em pacientes delirantes por mais de 72 horas, deve-se avaliar a possibilidade de delirium induzido por drogas e considerar a retirada de outros agentes gabaérgicos.
<b>WFSBP (Soyka <i>Et al.</i>, 2016)</b>	Considerar o uso de pentobarbital ou propofol em casos de resistência ao tratamento com altas doses de benzodiazepínicos.
<b>Havrylov; Gomon; Terekhovskyi, 2022</b>	<p>Combinação de dexmedetomidina e sulfato de magnésio resultou em menor duração de delirium em pacientes.</p> <p>A combinação mencionada foi segura para os rins, fígado e não causou problemas respiratórios em pacientes.</p> <p>Essa combinação também resultou em melhora nos níveis de cortisol e serotonina.</p>

Quadro 3 – Recomendações e conclusões complementares ao tratamento do Delirium Tremens

Fonte: próprio dos autores (2023).

Com base na análise dos três *guidelines* e no estudo observacional prospectivo, foi construído o Quadro 3. Este quadro resume as conclusões complementares dos trabalhos selecionados acerca da farmacoterapia do Delirium da Abstinência Alcoólica até o presente momento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise abrangente dos diferentes *guidelines*, incluindo as recomendações da WFSBP, ASAM e NICE, bem como os resultados de ensaio clínico prospectivo, nota-se uma evidente orientação para o tratamento do DT.

Os benzodiazepínicos, notadamente o diazepam e o lorazepam, são identificados como escolhas primárias e eficazes no controle dos sintomas de abstinência de álcool em vigência de DT, em conformidade com as diretrizes estabelecidas. Apesar da eficácia, os BZDs possuem alto potencial de abuso, e por conta disso, alternativas como GABAérgicos e anticonvulsivantes, como o Ácido gama-hidroxibutírico (GHB) e a Carbamazepina (CBZ) são viáveis.

Em casos onde a administração oral de medicação é recusada, a administração intravenosa de Lorazepam ou o uso de Haloperidol são considerados como opções de tratamento. Além disso, em situações onde doses elevadas de benzodiazepínicos não surtem efeito ou quando há resistência ao tratamento, a adição de fármacos como pentobarbital ou propofol pode ser uma estratégia a considerar na terapia inicial.

Além disso, estudos recentes, como o ensaio observacional prospectivo conduzido pela National Pirogov Memorial Medical University, indicam que abordagens inovadoras, como a combinação de dexmedetomidina e sulfato de magnésio, podem oferecer benefícios significativos na redução da duração do DT, sem comprometer a segurança dos pacientes.

A evolução do conhecimento e a condução de futuras pesquisas podem fornecer percepções adicionais, refinando ainda mais a abordagem clínica para otimizar os resultados e a segurança dos pacientes afetados pelo DT. Espera-se que este artigo possa servir de subsídio para futuras pesquisas e como forma de atualização para profissionais de saúde acerca do manejo dessa patologia.

## REFERÊNCIAS

- ALVANZO, Anika *et al.* The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management. **Journal of Addiction Medicine**, v. 14, n. 35, p. 1-72, 2020.
- BAYARD, Max *et al.* Alcohol withdrawal syndrome. **American family physician**, v. 69, n. 6, p. 1443-1450, 2004.
- BRAMNESS, Jørgen G. *et al.* History of delirium tremens in AUD patients in treatment: relationship to AUD Severity and other factors. **Substance Abuse and Rehabilitation**, p. 65-72, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Consumo abusivo de álcool aumenta 42,9% entre as mulheres**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2019/julho/consumo-abusivo-de-alcool-aumenta-42-9-entre-as-mulheres>. Acesso em: 12 out. 2023.
- DAY, Ed; DALY, Chris. Clinical management of the alcohol withdrawal syndrome. **Addiction**, v. 117, n. 3, p. 804-814, 2022.
- HAVRYLOV, Oleksii; GOMON, Mykola; TEREKHOVSKYI, Anatolii. Use of a combination of dexmedetomidine and magnesium sulfate as a multimodal approach to the treatment of alcoholic delirium. **Anaesthesiology Intensive Therapy**, v. 54, n. 5, p. 365-368, 2022.
- MAYO-SMITH, Michael F. *et al.* Management of alcohol withdrawal delirium: an evidence-based practice guideline. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 13, p. 1405-1412, 2004.
- MINAYO,MCS.O术afioconhecimento:pesquisaqualitativaemsáude.10ªed.São Paulo:**Hucitec**,2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttex&pid=S1413-81232007000400030](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S1413-81232007000400030)>. Acesso em: 09 out. 2023.
- PRIBEK, Ildiko Katalin *et al.* Evaluation of the course and treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised: A systematic review-based meta-analysis. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 220, p. 108536, 2021.

QUEIROZ, Daniel da Rocha *et al.* Consumo de álcool e drogas ilícitas e envolvimento de adolescentes em violência física em Pernambuco, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

SACHDEVA, Ankur; CHANDRA, Mina; DESHPANDE, Smita N. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. **Alcohol and Alcoholism**, v. 49, n. 3, p. 287-291, 2014.

SCHUCKIT, Marc A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 22, p. 2109-2113, 2014.

SOYKA, Michael *et al.* Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 86-119, 2017.

TEIXEIRA, Joana. Tratamento farmacológico da síndrome de abstinência alcoólica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 35, n. 4, p. 286-293, 2022.

THOMPSON, W. Leigh; JOHNSON, Allen D.; MADDREY, Willis L. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens: A controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 82, n. 2, p. 175-180, 1975.

TIGLAO, Samuel M.; MEISENHEIMER, Erica S.; OH, Robert C. Alcohol withdrawal syndrome: outpatient management. **American family physician**, v. 104, n. 2, p. 253-262, 2021.

UK. National Institute for Health and Care Excellence. **Alcohol-use disorders**: diagnosis and management of physical complications. 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg100>. Acesso em: 12 out. 2023.

# CAPÍTULO 6

## A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS COM TRANSTONO DO ESCPETRO AUTISTA (TEA): REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

*Data de submissão: 11/11/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

### **Felipe Moraes Alecrim**

docente da Faculdade Maurício de Nassau- docente da Faculdade de Medicina de Garanhuns AFYA- Docente da Universidade Aberta do Brasil- UAB

### **Maria Júlia Florentino dos Santos**

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

### **Isabella Campos Teixeira Lima**

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

### **Wenno de Melo Cadete**

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

### **Diogo Silva Albuquerque**

discente da faculdade de medicina de Garamhuns - AFYA

### **Victoria Maria Santos Pinheiro Campos**

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns - AFYA

### **Juliana Campos Peixoto Medeiros**

discente da faculdade de medicina de Garanhuns- Afya

### **Beatriz Pinheiro Sandes de Almeida**

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns- Afya

### **Lorena Soares Granja Melo**

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns- Afya

### **Maria Isabel Pereira Marques**

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

### **Paulo Sérgio Rocha Lima**

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns – Afya

### **Bruna Michelly de Barros Canuto Pinheiro**

Enfermeira e estudante de medicina da faculdade Cesmac

**RESUMO:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos persistentes, vinculados ao déficit de interação social e na comunicação verbal ou não verbal, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A fase inicial do transtorno é geralmente notada no início da vida. O TEA sempre tem início antes dos três anos de idade, normalmente é percebido pelos pais entre os 12 e 18 meses, quando estes notam um atraso no desenvolvimento da fala e a

falta de interesse da criança em manter relações sociais. De acordo com Ângelo et al (2021), a estimativa é de que existam 2 milhões de brasileiros com TEA, além disso mais de 100 genes possuem a capacidade de desencadear o autismo e agravá-lo de acordo com a exposição a poluentes e agrotóxicos, desde o período gestacional do feto e perdurando pelos primeiros mil dias de vida da criança. Estudos indicam que a microbiota intestinal pode influenciar no Neurodesenvolvimento e no comportamento de indivíduos autistas, pois indivíduos com TEA apresentam maior elevação de bactérias patogênicas no intestino comparado a indivíduos Neurotípicos. O objetivo desse trabalho tem como analisar a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA com isso essa revisão sistemática utilizou os principais bancos de dados Google Acadêmico, PubMED e Scielo. Através da análise de diversos estudos e evidências científicas, concluímos que. No entanto, é importante ressaltar que a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA ainda é um campo de pesquisa em desenvolvimento. São necessários estudos adicionais pra elucidar as relações de causa e efeito e determinar as estratégias terapêuticas mais eficazes. Apesar disso, as descobertas até o momento sugerem uma abordagem promissora no tratamento e manejo do TEA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Eixo intestino cérebro, microbiota intestinal, terapia nutricional.

**ABSTRACT:** Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent impairments, linked to deficits in social interaction and in verbal or non-verbal communication, in addition to restricted and repetitive patterns of behavior, interests or activities. The initial phase of the disorder is usually noticed early in life. ASD always starts before the age of three, it is usually perceived by parents between 12 and 18 months, when they notice a delay in speech development and the child's lack of interest in maintaining social relationships. According to Ângelo et al (2021), it is estimated that there are 2 million Brazilians with ASD, in addition, more than 100 genes have the ability to trigger autism and worsen it according to exposure to pollutants and pesticides, from the gestational period of the fetus and lasting for the first thousand days of the child's life. Studies indicate that the intestinal microbiota can influence the Neurodevelopment and behavior of autistic individuals, as individuals with ASD have a greater elevation of pathogenic bacteria in the intestine compared to Neurotypical individuals. The objective of this work is to analyze the relationship between autism and the intestinal microbiota in the neurodevelopment of children with ASD with this systematic review using the main databases Google Scholar, PubMED and Scielo. Through the analysis of several studies and scientific evidence, we conclude that. However, it is important to emphasize that the influence of the intestinal microbiota on neurodevelopment in children with ASD is still a developing field of research. Additional studies are needed to elucidate cause and effect relationships and determine the most effective therapeutic strategies. Despite this, the findings to date suggest a promising approach in the treatment and management of ASD.

**KEYWORDS:** Gut-brain axis, gut microbiota, nutritional therapy.

## 1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos persistentes, vinculados ao déficit de interação social e na comunicação verbal ou não verbal, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, no entanto, diagnosticar o que causa esse transtorno é de um dos desafios médicos mais difíceis, pois abrange uma ampla gama de variáveis complexas relacionando o aspecto genético do neurodesenvolvimento com fatores ambientais (ÂNGELO et al, 2021).

A fase inicial do transtorno é geralmente notada no início da vida. O TEA sempre tem início antes dos três anos de idade, normalmente é percebido pelos pais entre os 12 e 18 meses, quando estes notam um atraso no desenvolvimento da fala e também a falta de interesse da criança em manter relações sociais (ARAÚJO, 2019).

É possível considerar que a jornada para compreensão desse transtorno foi longa, tendo seu primeiro caso diagnosticado na década de 30 pelo psiquiatra austríaco Leo Kanner, que examinou o garoto chamado Donald Grey Triplett que, apesar de sua incrível capacidade de memorização, tinha a tendência a se manter isolado do contato humano (QUEIROZ, 2019).

De acordo com Ângelo et al (2021), a estimativa é de que existam 2 milhões de brasileiros com TEA, além disso mais de 100 genes possuem a capacidade de desencadear o autismo e agravá-lo de acordo com a exposição a poluentes e agrotóxicos, desde o período gestacional do feto e perdurando pelos primeiros mil dias de vida da criança, logo, pode-se observar o impacto das alterações nutricionais neste período como possível aliado para o aumento da probabilidade de alterações no neurodesenvolvimento da criança com TEA, observar este fator é de grande importância, uma vez que existem diversos estudos que demonstram a influência da microbiota no desenvolvimento da capacidade cognitiva (SILVA et al, 2022).

Trilhando para os dias atuais e considerando as evoluções que já atingem o tema, afirma-se que o TEA é uma condição de saúde, caracterizada pelo comprometimento no desenvolvimento neurológico, acarretando desdobramentos para funções cognitivas, impactando a socialização, comunicação e comportamento de quem é acometido por esse transtorno, sendo o seu nível de gravidade um quesito variável: leve, moderado ou severo (MAGAGNIN et al.,2021).

Estudos indicam que a microbiota intestinal pode influenciar no Neurodesenvolvimento e no comportamento de indivíduos autistas, pois indivíduos com TEA apresentam maior elevação de bactérias patogênicas no intestino comparado a indivíduos Neurotípicos (CHEN; XU; YOU CHEN, et al., 2021). Através do eixo-intestino-cérebro há uma comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro através de algumas moléculas de sinalização, sendo assim, crianças com autismo são mais afetadas por problemas gastrointestinais como

a disbiose que é a mais comum, propondo esclarecimentos e orientações nutricionais, visando uma melhoria significativa na qualidade de vida em indivíduos com TEA de forma individual e metodologicamente adequada (YAG; TIAN; BO, 2018; KANG et al., 2019).

Portanto o presente estudo tem como objetivo analisar através da revisão sistemática da literatura a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento de crianças com TEA.

## 2 | OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Analisar através da revisão sistemática da literatura a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA.

### 2.2 Objetivos específicos

- Distinguir o papel da microbiota entre crianças saudáveis e crianças com TEA.
- Descrever os fatores de riscos: ambientais e biológicos no autismo.
- Relatar a importância da terapia nutricional no Transtorno do Espectro do Autista.

## 3 | REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Histórico do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Considerando que cerca de 1% da população mundial atualmente é diagnosticada com Transtorno do Espectro Autista (TEA), observa-se que o diagnóstico ocorre ainda nos primeiros anos de vida da criança (MONTEIRO et al, 2020). Desse modo, cabe considerar as razões pelas quais é possível chegar a um diagnóstico levando em conta que este é um transtorno de causas ainda desconhecidas, porém apesar disso, é importante também desenvolver um resgate histórico acerca das pesquisas com TEA, uma vez que foi através das mesmas que se constatou a relação de defeitos genéticos com diversos fatores ambientais e biológicos (MONTEIRO et al, 2020).

Nesse sentido, na década de 1940 é que se tem um maior conhecimento desse termo, quando Leo Kanner se apropria dele para especular um transtorno comportamental que antecede a esquizofrenia (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Sua pesquisa, realizada com cerca de 11 crianças apresenta os “distúrbios autistas inatos de contato afetivo”, o que quer dizer que o TEA, na época, caracterizava-se a partir de problemas graves na interação social e conexão desde o início da vida e pela resistência à mudança (ROSEN et al, 2021). É interessante notar que na época em que Kanner conduzia seus estudos, várias crianças

eram matriculadas em escolas de treinamento para deficientes intelectuais e, por seu comportamento único e, por vezes, violento, sobretudo para manter a mesmice do seu próprio mundo, muitas delas eram abandonadas por seus pais nesses locais.

Ao mesmo tempo, Hans Asperger realizava estudos direcionados a mesma correlação clínica, no entanto, sua pesquisa revelou aspectos comportamentais que mais se assemelhavam a distúrbios de personalidade, diferentemente do aspecto de desenvolvimento que é analisado por Kanner em que sua pesquisa contribuiu dessa forma para que se houvessem maiores discussões sobre neurodiversidade e os limites do autismo (HOSSEINI; MOLLA, 2023).

Anos mais tarde, Rimland cria a primeira lista para avaliar os sintomas que são sugestivos para o TEA, com isso, surgiram vários estudos que buscara refutar a afirmação de Kanner, de que o autismo seria um fator anterior à esquizofrenia, e por isso, propôs-se considerar o transtorno com o atraso das habilidades sociais e linguísticas bem como do desenvolvimento geral do indivíduo, seus interesses e comportamentos repetitivos, enfatizando a hipo e hipersensibilidade ao meio ambiente (ROSEN *et al*, 2021).

Contudo, o TEA continua se apresentando a partir de uma variabilidade de sintomas e nem sempre se relacionam aos aspectos genéticos e ambientais dos quais possa ser desenvolvidos uma sistematização, dessa forma, apesar do avanço nas pesquisas, os diferentes subtipos em que o TEA se apresenta permanecem como uma questão aberta para os pesquisadores (CRESPI, 2022). Mas, graças a todas as pesquisas desenvolvidas desde as primeiras discussões de Leo Kanner, o TEA foi validado como um conceito de diagnóstico no Manual de Diagnóstico e Estatística (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Isso foi de grande importância, pois diferenciou os conceitos de autismo e esquizofrenia na primeira infância a partir de uma fenomenologia clínica (HOSSEINI; MOLLA, 2023).

Apesar do problema deste manual ser inflexível, uma vez que, para fins de diagnóstico, todas as características deveriam ser marcadas, além da própria problemática que envolvia o primeiro termo com que o TEA foi categorizado para a primeira infância, não tiram o crédito desse feito, isto porque, nos anos seguintes, as pesquisas que começaram a ser desenvolvidas mencionaram o TEA cada vez mais particular envolvendo seu diagnóstico (CRESPI, 2022).

Com respeito aos avanços nas pesquisas, considera-se o estudo com base no aspecto genético, no qual, nas últimas décadas, foi observado que uma gama de genes é associada aos sintomas do TEA enquanto este apresenta duas características marcantes: uma comunicação social deficiente e os comportamentos repetitivos (LI; POZZO-MILLER, 2020). Para Li e Pozzo-Miller (2020), os genes que se relacionam ao TEA possuem crescimento axonal alterado e, entre outros, um prejuízo na plasticidade sináptica na via corticostriatal. Entre os genes relacionados há o SYNGAP1, que fornece instrução para a produção de uma proteína que se relaciona com as funções sinápticas do cérebro e quando há mutação nesse gene é possível observar uma interferência na função sináptica

ocasionando em alterações na estrutura e função do cérebro podendo apresentar sintomas característicos do TEA como a dificuldade de comunicar-se e de interagir socialmente (LI; POZZO-MILLER, 2020).

Parte desse entrave no que diz respeito à comunicação e interação social é algo provado por estudos recentes como algo relacionado às diferenças neurobiológicas associadas ao TEA (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Isto porque algumas disfunções nos circuitos que envolvem a cognição social ocasionam na dificuldade de reconhecer emoções e interagir socialmente além de dar uma resposta adequada às pistas sociais, essas alterações, frequentemente são diagnosticadas precocemente quando os pacientes ainda estão na infância, geralmente associando a presença ou severidade do transtorno a partir de biomarcadores, como os de neuroimagem (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022).

Esses mostram uma diminuição na atividade metabólica no motor primário e córtices somatossensoriais, em divergência com os sinais apresentados por pacientes com esquizofrenia, sendo esses, apenas um dos métodos utilizados para aferir as particularidades do TEA, além de provar que há uma distribuição desigual baseada no gênero (WIEBE *et al*, 2022).

Os homens têm maiores chances de desenvolver o TEA tanto pela condição genética (as mulheres possuem uma proteção genética maior por conta dos cromossomos X) como também por utilizarem o cérebro de maneira mais focalizada, sofrendo com alterações no desenvolvimento neuronal, sendo esse fator relacionado aos níveis de testosterona (MASINI *et al*, 2020).

Apesar dos avanços e estudos no campo da neurobiologia, há evidências de que os fatores ambientais também contribuem para o seu desenvolvimento, nesse sentido, as condições de saúde da mãe têm grande impacto ainda na formação do feto, logo, dietas com carência de nutrientes específicos até mesmo com intervalos curtos podem ter efeito adverso no desenvolvimento fetal (MASINI *et al*, 2020). Outro ponto importante que tem ganhado atenção dos pesquisadores nos últimos anos apresenta a relação entre o ambiente e a gravidez e o período de pré-natal para o desenvolvimento do autismo (RITZ, 2018).

A pesquisa de Ritz (2018) evidencia a influência da poluição do ar no aumento do risco de desenvolvimento de TEA nos primeiros anos de vida da criança, sendo mais altas as taxas de incidência em crianças do sexo masculino e o autor ainda alerta para a exposição prolongada a elementos poluentes do ar, como o dióxido de nitrogênio, mesmo durante a gravidez e primeiros anos de vida da criança, explicando o aumento do risco de desenvolver não apenas TEA como Asperger e outros transtornos.

Nesse sentido, observando todo o avanço em pesquisas relacionadas às causas para o desenvolvimento e diagnóstico do TEA, também é possível considerar como o primeiro tratamento desde o paciente zero de Leo Kanner recebeu inovações influenciadas por todos os estudos que foram conduzidos nos anos seguintes, assim, as intervenções terapêuticas passaram por melhorias, sobretudo com foco na diminuição das dificuldades

de comunicação e interação social, onde, no caso do uso de realidade virtual associado à terapia cognitiva para o tratamento da dificuldade de comunicação social estar dando seus primeiros passos ainda não parece ser viável seu uso clínico, porém, já se mostra um campo promissor (WIEBE *et al*, 2022).

Pois neta pesquisa é proporcionado um ambiente seguro e controlado para exposição a situações que possam ser gatilhos estressores para indivíduos com TEA, além disso, a realidade aumentada pode permitir a interação com objetos e pessoas virtuais em ambiente real de modo que melhore a atenção e habilidades sociais bem como a capacidade de comunicação (WIEBE *et al*, 2022).

Logo, é possível notar que os avanços recentes têm aumentado a compreensão do TEA em diversos níveis, seja genético, neurobiológico, ambiental e/ou terapêutico, sendo assim, nos últimos anos as pesquisas desenvolvidas contribuíram para trazer uma melhoria significativa na qualidade de vida dos indivíduos com TEA considerando o perfil de diferenças de gênero para propor alternativas metodológicas adequadas (THAPAR; RUTHER, 2021).

### **3.2 Neurodesenvolvimento**

O desenvolvimento cerebral de pessoas com TEA tem sido monitorado há mais de duas décadas a partir de ressonâncias magnéticas que provaram ser capazes de evidenciar um supercrescimento cerebral já no primeiro ano de vida (GIRAUT; PIVEN, 2020). Compreender isso é de grande importância porque dá indícios da relação entre a neurobiologia e o desenvolvimento do TEA, sobretudo ao se considerar que o desenvolvimento do TEA é não linear e dinâmico (GIRAUT; PIVEN, 2020).

Desde o momento da concepção do feto, a neurogênese se inicia com a formação das primeiras células-tronco neuronais que ao se proliferarem, acabam por produzir as células progenitoras dos neurônios. estas, por sua vez, ocasionam o desenvolvimento dos dendritos e axônios que, ao se ligarem, dão início ao processo sináptico (SAAD *et al*, 2022). Este processo depende de neurotransmissores armazenados em compartimentos pré-sinápticos até sua liberação para interagir com os receptores dendríticos pós-sinápticos induzindo excitação, inibição ou modulação dos neurônios pós-sinápticos (KAWANO *et al*, 2022).

Durante o desenvolvimento, uma grande quantidade de células é mobilizada para tutela e proteção das células neuronais em desenvolvimento, incluindo mastócitos, astrócitos e micróglia, no entanto, uma inflamação ou infecção grave pode desencadear uma ativação imune anormal que pode progredir ao longo da vida, como é o caso do desequilíbrio entre citocinas anti e pró-inflamatórias desencadeado pelo TEA e que favorecem uma neuroinflamação patogênica na qual é possível observar níveis aumentados de neurotensina, que é um neuromodulador muito conhecido pela ativação de mastócitos e

pela liberação de mediadores pró-inflamatórios (COWAN; PETRI, 2018).

Deve-se considerar no processo de desenvolvimento a resposta inflamatória e os neurotransmissores que atuam nos processos de excitação e inibição para regulação e equilíbrio nos níveis sinápticos da homeostase e função cerebral, sobretudo o GABA, cuja função no cérebro adulto é de efeito inibitório, em contrapartida, no cérebro em desenvolvimento, o qual, tem efeito excitatório (ZHAO *et al*, 2022). Este neurotransmissor aparece já no início do desenvolvimento do feto, indicando sua importância para a proliferação celular, no entanto, estudos comprovam que a exposição a drogas e medicamentos, como benzodiazepínicos ou valproato, que afetam o receptor GABA na gravidez, interferem na maturação cerebral, aumentando o risco de TEA.

Logo, Cowan e Petri (2018) especificam que distúrbios e deficiências nos neuromoduladores podem ser responsáveis pela interferência na maturação cerebral tanto no desenvolvimento pré-natal quanto no pós-natal e ao longo da vida essas deficiências podem ser atribuídas a mutações genéticas e/ou aspectos ambientais (como medicações ou drogas) durante a gravidez.

Em relação à estrutura cerebral, o trabalho de Girault e Piven (2020) evidencia, a partir da análise de ressonâncias magnéticas, uma taxa de crescimento do volume total do cérebro em crianças entre 12 e 24 meses de idade com TEA, além de maior espessura cortical em várias regiões do cérebro na infância com posterior redução no início da idade adulta, como também anormalidades no volume cerebelar, entretanto, não se há um consenso ainda dessa relação com o TEA, em que, os autores, ainda discutem o desenvolvimento da substância branca cuja eficiência local e global é reduzida em crianças com TEA já aos 6 meses de idade, especialmente em regiões de processamento sensorial nos lobos occipital e temporal.

Já no que diz respeito ao neurodesenvolvimento, Girault e Piven (2020, p. 9) discutem que

“com as evidências crescentes de alterações cerebrais no TEA precedendo o surgimento das características definidoras do transtorno, torna-se crítico colocar esses fenótipos prodrômicos no contexto de comportamentos emergentes precoces associados ao TEA e ao risco de TEA.”

Isto implica dizer que as alterações tanto de volume quanto nas funções cerebrais coincidem com atrasos no desenvolvimento motor, desenvolvimento visual atípico e atenção a estímulos sociais, todos esses fenótipos cerebrais e comportamentais que começam a aparecer antes mesmo dos sintomas diagnósticos se consolidarem, nesse sentido, é válido afirmar que a hiperexpansão da área de superfície cortical com este período de déficits motores, sensoriais e de orientação visual que se seguem ao supercrescimento cerebral antevê os déficits sociais autistas já no segundo ano de vida (SAAD *et al*, 2022).

Nesse caso, é provável que o desenvolvimento do TEA se dê por meio de múltiplos mecanismos patogênicos (KAWANO *et al*, 2022; ZHAO *et al*, 2022), o risco de uma pessoa

desenvolver o TEA depende do nível de carga poligênica de milhares de variantes comuns, sendo que muitos genes associados ao TEA são de natureza pleiotrópica indicando uma fragilidade nos estudos a partir de neuroimagem sugerindo uma vulnerabilidade emergente já no primeiro ano de vida cujos efeitos implicam no desenvolvimento do cérebro.

### 3.3 Eixo-intestino-cérebro: microbiota intestinal saudável

Há uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, os quais exercem uma influência mútua, por se manterem conectados pelo nervo vago, e durante a evolução, como o papel do intestino era de vital importância para nossa sobrevivência, a natureza optou por deixá-lo por conta própria, hoje é possível entender esse funcionamento próprio como sistema nervoso entérico, conhecido também como “cérebro do intestino” ou “segundo cérebro” (SAVIOLI, 2021).

Os primeiros mil dias do indivíduo são essenciais para a saúde, integram um período significativo de oportunidade para formação de uma sociedade mais saudável uma vez que a alimentação adequada, nesse período, pode interferir no crescimento e desenvolvimento neurocognitivo, além de impactar na diminuição dos riscos de aparecimento de doenças e comorbidades no decorrer da vida, esse período é configurado pelos 270 dias referentes à gestação somados aos 730 dias correspondentes aos primeiros dois anos de vida. (ALMEIDA; NADER; MALLET, 2021)

A microbiota intestinal é a soma de vários microorganismos que coexistem numa relação simbiótica com o hospedeiro humano e são capazes de estimular o sistema imunológico, influenciando de forma positiva as respostas imunes a patógenos em órgãos fora do intestino, em pessoas saudáveis, o intestino mantém um equilíbrio, em que as bactérias relacionadas à saúde intestinal superam as causadoras de doenças (**Figura 3**). Quando ocorre então a disbiose, que é a desregulação desse equilíbrio, o corpo fica propenso ao aparecimento de doenças (NESI et al., 2020).

O Trato Gastrintestinal (TGI) é composto por microrganismos contidos na microbiota que possuem uma relação mútua e harmônica com o ser humano, na qual o hospedeiro recebe uma proteção contra patógenos, auxílio na digestão e absorção de nutrientes e vitaminas, além da metabolização de substâncias tóxicas, enquanto os microrganismos se estabelecem em um ambiente com condições ideais de sobrevivência (DE OLIVEIRA et al., 2020).

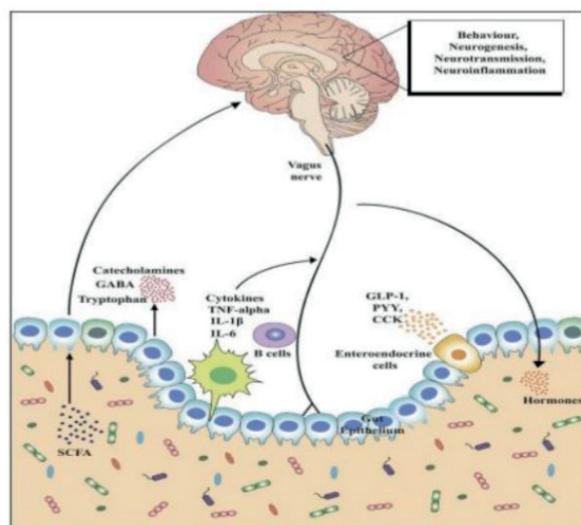
A microbiota intestinal é, por definição, um agrupamento de trilhões de microrganismos dos quais abrangem bactérias, vírus, archaea e fungos, em que, esses microrganismos povoam o trato gastrointestinal e tem o poder de conviver em simbiose com o ser humano, favorecendo um ambiente saudável quando está em equilíbrio, enriquecendo os mecanismos de defesa contra possíveis patógenos, assim melhorando a imunidade intestinal (GOMES et al., 2020) (Figura 3). O desenvolvimento da microbiota intestinal é

regulado por uma complexa interação entre o hospedeiro e os fatores ambientais, incluindo dieta e estilo de vida (ROTHSCHILD, 2018).

No compartimento intestinal do corpo humano existe uma complexa comunidade de células microbianas (comensais e simbióticas) que formam a microbiota intestinal, onde, a composição dessas células microbianas é formada por seres vivos como bactérias, fungos e vírus e a depender das bactérias presentes na microbiota existe uma relação de comensalidade benéfica com o hospedeiro (ANGELUCCI et al., 2019).

De acordo com Sacramento, (2020), a microbiota intestinal assume um papel fundamental na relação entre o intestino e o cérebro, podendo influenciar a capacidade cognitiva, memória, aprendizagem, humor e o comportamento dos seres humanos, através de neurotransmissores (acetilcolina (Ach), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina), capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e atingir o cérebro (**Figura 1**).

A manutenção saudável da microbiota intestinal ainda não está bem definida, o que se sabe é que ela não é estática e é modificada durante a fase adulta, sendo a dieta um dos meios que mais contribui nessa dinâmica, na qual o tipo de alimento pode moldar a composição microbiana, como também a microbiota intestinal pode modificar o valor nutricional dos alimentos (ILLIANO et al., 2020).



**FIGURA 1.** Eixo intestino cérebro principais vias de comunicação.

FONTE: CRYAN, J.F. et al. 2019

### 3.4 Eixo-intestino-cérebro: microbiota intestinal no TEA

A primeira elucidação com relação a disfunções do sistema digestivo em autistas foi comprovadamente exposta por Goodwin, Cowen, Goodwin no ano de 1971, onde avaliaram

um grupo de crianças autistas com sintomas gastrointestinais, dentre eles: consistência das fezes alteradas, desconforto abdominal, vômito, entre outros, podendo comprovar a má absorção intestinal (DE OLIVEIRA et al., 2019).

A saúde intestinal se dá por um equilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas que mantém a homeostase intestinal, em que, uma alimentação inadequada acarreta em uma maior proliferação de bactérias patogênicas e desenvolvimento de disbiose, ocorrendo então sintomas gastrointestinais (GI) (REIS et al., 2022). Essas bactérias são classificadas como gram-negativas e possuem em sua membrana toxinas como Lipopolissacarídeo (LPS), que são liberadas e prejudicam as tight junctions causando uma maior permeabilidade no intestino (RICCIO, 2019).

Amostras de fezes ou de biópsia intestinal mostraram que, pacientes com TEA possuem uma maior quantidade de patógenos como *Clostridium bolteae*, *C. hystoliticum*, *C. perfringens* ou *Sutterella sp*, onde a presença de *Sutterella sp* faz com que a bactéria *Bifidobacterium* esteja em uma quantidade significativamente mais baixa (LEFTER et al., 2020). Crianças com TEA possuem perfis alterados de microbiota intestinal em comparação com crianças neurotípicas, e possuem redução de bactérias do tipo *Prevotella*, *Coprococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Ruminococcus*, *Sutterella* e *Bifidobacterium* e aumento de bactérias do tipo *Clostridia* e *Desulfovibrio* e menor proporção entre *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (RISTORI et al., 2019).

De acordo com estudos recentes o TEA coexiste com alterações no trato gastrointestinal, nas vias de imunoinflamação e no sistema nervoso (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019). Sintomas como a inflamação gastrointestinal e alteração no funcionamento imunológico também acometem frequentemente indivíduos com TEA e corroboram para o agravamento do distúrbio comportamental (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019).

Mais da metade de todas as crianças com transtornos do espectro do autismo (TEA) têm comorbidades gastrointestinais (GI), sendo a disbiose uma característica comum, que resulta em um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a entrada de toxinas e metabólitos bacterianos na corrente sanguínea, que ao atingir o cérebro, ocasionam um conjunto de distúrbios comportamentais, como hiperatividade, ansiedade, depressão e transtornos de humor (SANCTUARY, 2019).

Transtorno de ansiedade, problemas gastrointestinais e disfunção autonômica são características comuns de um subgrupo de crianças com TEA e de acordo com estudos recentes o TEA coexiste com alterações no trato gastrointestinal, nas vias de imunoinflamação do sistema nervoso (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019). Sintomas como a inflamação gastrointestinal e alteração no funcionamento imunológico também acometem frequentemente indivíduos com TEA e corroboram para o agravamento do distúrbio comportamental (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019).

As alterações da composição bacteriana intestinal, superprodução de metabólitos

bacterianos bem como aumento da permeabilidade da mucosa gastrointestinal é comum em pessoas com autismo levando a uma saúde digestiva debilitada (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019).

A disbiose é um aumento das bactérias nocivas em relação às bactérias benéficas, causada por diversos fatores, tanto endógeno como exógeno e interfere profundamente na integridade do intestino, bem como a saúde no todo, influenciando e provocando doenças como: diarreia, fadiga, obesidade, depressão, entre outras, como consequência, esse número elevado de bactérias maléficas passa a produzir uma maior quantidade de toxinas, favorece a permeabilidade da barreira intestinal e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e processos inflamatórios (ALMEIDA; NADER; MALLET, 2021) (Figura 3).

A disbiose intestinal favorece o desequilíbrio da microbiota intestinal, promovendo alterações significativas no sistema imunológico, metabólico, neurológico e nas funções microbióticas que ocasionam o agravamento do Transtorno do Espectro Autista (DIAS PAR et al., 2021).

O desequilíbrio da microbiota caracterizada por uma elevação nas bactérias do tipo Clostridia, Bacteroidetes, Firmicutes e Lactobacilli estão presentes em crianças com transtorno do espectro autista (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019) (CHIDAMBARAM et al., 2020).

Percebem-se, ainda, condições desfavoráveis para a disbiose intestinal quando apresentam recusa alimentar, carências e/ou deficiências nutricionais, alterações metabólicas, seletividade alimentar e intolerância nutricionais, como a caseína e o glúten (LAZÁRO; SIQUARA; PODÉ, 2019)

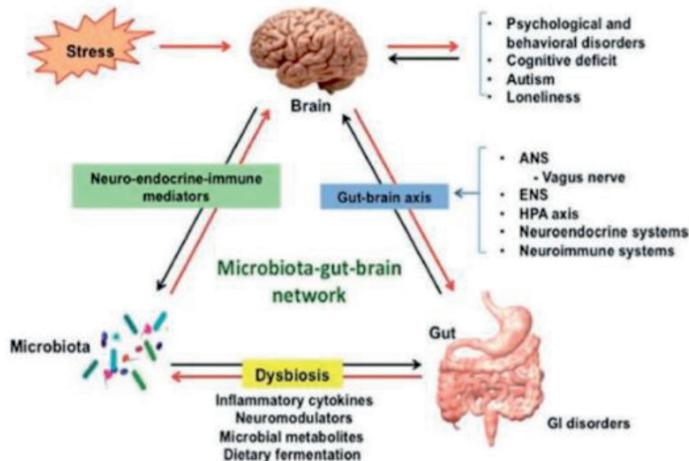
Devido à rejeição e seletividade alimentar essas crianças apresentam aversão a cores, texturas, cheiros provocando uma perda na qualidade da dieta, deficiência nutricional e por consequência levando a uma alteração na microbiota intestinal que acabam por agravar os sintomas de TEA (RISTORI et al., 2019).

Outros distúrbios gastrointestinais relatam doenças do refluxo gastroesofágico, seletividade, rejeição alimentar e dificuldade de engolir, onde os déficits cognitivos são relacionados claramente a distúrbios gastrointestinais em alguns grupos de indivíduos autistas (LEFTER et al., 2020).

Em uma escala global, há um crescente interesse no que diz respeito ao eixo intestino-cérebro, que se caracteriza em uma comunicação recíproca entre o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o Sistema Nervoso Central (SNC), partindo disso, é perceptível como as alterações gastrointestinais correlacionam-se com alterações do padrão neurológico, incluindo o TEA, no qual estudos realizados concluíram que a microbiota intestinal exerce um papel relevante nas desordens do espectro autista, além disso, pode estar modulando o sistema imunológico e funções gastrointestinais, gerando assim maior cautela ao observar a interação entre o intestino-cérebro e os impactos que podem causar.

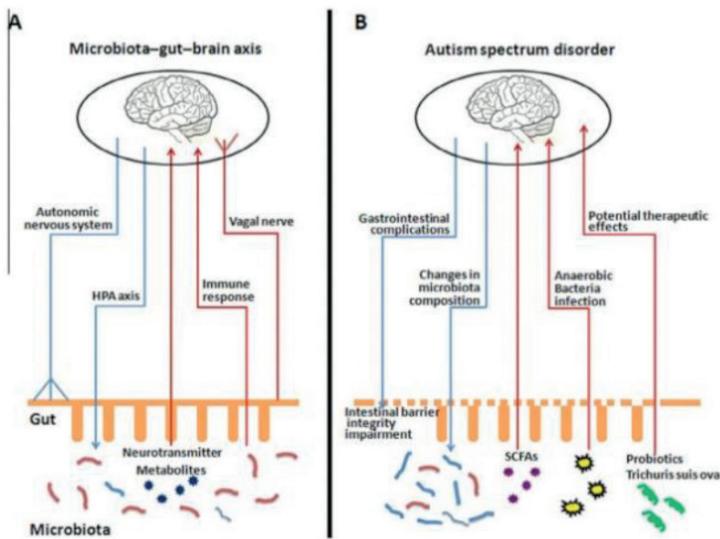
Tendo em vista que a conexão entre funcionamento do intestino e do cérebro já apresenta muitas evidências científicas mostrando que o eixo intestino-cérebro depende da microbiota e que este eixo usa vias neurais, hormonais, imunológicas e metabólicas que podem contribuir para as manifestações do TEA (SRIKANTHA; HASAN MOHAJERI, 2019).

Há um crescente corpo de evidências indicando que a microbiota intestinal pode influenciar o neurodesenvolvimento e o comportamento do indivíduo devido o eixo microbiota-intestino-cérebro, que se refere às interações entre o sistema nervoso central, o sistema gastrointestinal e os microrganismos que vivem no trato gastrointestinal, sendo assim, a microbiota é capaz de se comunicar com o cérebro através de moléculas de sinalização, mediadoras imunológicas, hormônios intestinais e neurotransmissores, então, crianças com transtorno de neurodesenvolvimento, incluindo TEA, são regularmente afetadas por esses problemas gastrointestinais e disbiose da microbiota intestinal (YANG; TIAN; BO YANG, 2018). (Figura 2)



**Figura 2.** Eixo-intestino-cérebro alterado no autismo

FONTE: reproduzido de CHIDAMBARAM et al.,2020



**Figura 3.** Microbiota saudável x microbiota em indivíduos com TEA.

FONTE: Reproduzindo de Li; ZHOU (2016).

### 3.5 Fatores de riscos ambientais no neurodesenvolvimento

Fatores de risco ambientais referem-se a elementos presentes no ambiente que podem afetar a saúde humana ou o meio ambiente, esses fatores, podem ser naturais ou antropogênicos e podem incluir produtos químicos, negligências de saúde básicas, insegurança alimentar, exposição a radiações ionizantes ou não ionizantes, contaminação por agentes biológicos, sobretudo por conta da sua natureza, concentração, intensidade ou tempo de exposição (CRESTANI, 2022).

A APAE (Associação Dos Pais e Amigos dos Excepcionais) publicou uma matéria na revista SACT Redação explicando que o autismo não se trata apenas da genética dos pais, mas também, de fatores ambientais, como mudanças climáticas, poluição, agrotóxicos, infecções, medicamentos usados durante a gestação e afirma que todos esses causam alterações de genes, além desses, a disfunção imunológica, fatores pré-natais e perinatais, nível socioeconômico, exposição da gestante a produtos químicos, drogas e exposições tóxicas, violência física ou verbal/emocional. (REDAÇÃO, 2023).

As mudanças climáticas podem se unificar as negligências de saúde básica, insegurança alimentar e poluição pelo seguinte motivo, uma vez que, mudanças climáticas se tratam de ondas de calor, ciclones, ventos e chuvas fortes e enchentes que provocam alto nível da água de rios e lagos, interferindo não apenas na saúde das crianças que vivem nessas condições, como também, na educação, proteção e acesso a suprimentos alimentares, essas crianças estão expostas e em extrema vulnerabilidade devido à falta de água potável, ar limpo, saneamento básico e serviços de cuidados, além do risco de serem

exploradas (UNICEF, 2021).

A UNICEF (Fundo das Nações Unidas para Crianças) afirma que cerca de 1 bilhão de crianças vivem em situação de grandes níveis de poluição do ar, 920 milhões em escassez de água, 820 milhões expostas a ondas de calor, 815 milhões em poluição causada por chumbo, 600 milhões com doenças transmitidas por vetores, 400 milhões expostas a ciclone e 240 milhões expostas a enchentes costeiras, então, se comparado com os adultos sabe-se que as crianças tem menos chances de sobreviver ou desenvolver-se de forma completamente saudável diante dessas condições (UNICEF, 2021).

Quando se fala de agrotóxicos, podemos evidenciar a exposição da gestante a produtos químicos, drogas e exposições tóxicas que se tratam de fatores diretamente ligados ao autismo, pois, estudos mostram que a exposição de gestantes a esses produtos não só é prejudicial à saúde da mesma, como também, pode influenciar no neurodesenvolvimento e comportamento do feto em crescimento e em gerações futuras, levando a acreditar que essa exposição é um grande fator de risco para o desenvolvimento do autismo (KONKEL, 2019).

Dentre esses produtos químicos que mais afetam a saúde das crianças temos por exemplo, os pesticidas, que apresentam um enorme fator de risco.

Os pesticidas organofosforados (PO) foram identificados como potenciais fatores de risco ambientais. Estudos epidemiológicos sugerem que crianças expostas no pré-natal ao pesticida OP clorpirifós (CPF) apresentam atrasos mentais e motores significativos e fortes associações positivas para o desenvolvimento de um diagnóstico clínico de atraso ou deficiência intelectual, TDHA ou TEA (BERG et al. 2020).

Matsuzaki H. e Fukunaga K (2022), falam também que a exposição pré-natal à picrotoxina, antagonista do receptor GABA, reduzem a interação social e o enriquecimento da mesma, os autores sugerem ainda que a exposição a inibidores do receptor GABA durante o período pré-natal, além de induzir a comportamentos semelhantes ao TEA contribuem para deficiências na função odorante e déficits sociais na prole, em que, os fatores pré-natais e perinatais também estão associados a algumas patologias desenvolvidas nesse período como, diabetes e infecções viral gestacional, sangramentos e infecções intrauterinas, os quais, estão associados a um aumento significativo no risco de autismo.

As negligências de saúde básica e a insegurança alimentar estão totalmente ligadas aos primeiros 1.000 dias da criança, que é conhecida também por “intervalo de ouro” ou “janela de oportunidades”, onde esses primeiros 1.000 dias vai do dia da concepção até os dois anos de idade da criança e é considerado um momento crucial não só para a saúde, mas também o desenvolvimento, aprendizado, bem-estar emocional e social, portanto, a partir do momento da concepção é importante que a criança receba a nutrição pré-natal necessária para seu desenvolvimento, no pós parto o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade e a introdução alimentar saudável complementar após o período de

aleitamento de acordo com a idade, além, de estar em um ambiente tranquilo e acolhedor (TRAEBERT, 2018).

Sabendo que, durante os primeiros 1.000 dias de vida o desenvolvimento cerebral ocorre em uma velocidade incrível e única na vida, essas novas conexões neurais formam o eixo principal das estruturas que dão sustentação à aprendizagem para o resto da vida, e durante esse período também será formado as habilidades emocionais, cognitivas e sociais, capacidade intelectual, aptidões e competências, por isso, é importante também que a criança esteja em um lar acolhedor que ela receba atenção e carinho necessário, amor e proteção (DERBYSHIRE and OBEID, 2020).

O autor TRAEBERT (2018) sugere que o déficit nutricional durante esse período pode acarretar sérias consequências no desenvolvimento cognitivo e motor, além de causar uma perda absurda de desempenho e produtividade, e causar o aumento do risco de doenças crônicas.

Outro fator de risco ambiental que também tem afetado muito as crianças é a violência física e verbal/emocional intrafamiliar ou comunitária, onde durante a infância, os pais são os principais pivôs socializadores que estarão em contato direto com as mesmas, o ensinando como deve funcionar efetivamente no meio social nos mais diferentes cenários onde vive e cresce, ou seja, é em casa o núcleo primário que a criança aprende a conviver e manter relações com outros (ANUNCIAÇÃO, 2022).

A violência intrafamiliar pode ser classificada como as violências domésticas que acontecem com filhos, pais e outros que constituam as relações familiares onde na maioria das vezes essa é a forma que é encontrada para resolver conflitos e por incrível que pareça de forma “educativa”, normalmente, acontece em famílias de baixa renda e baixa escolaridade, onde a perspectiva de vida também é escassa e nesse cenário também que é notado a falta de proteção e cuidados básicos para com as crianças (SILVA et al., 2018).

Quando a criança cresce em contato com a violência intrafamiliar, automaticamente pode desenvolver comportamento agressivo tornando-se um pequeno infrator e mais tarde um adulto problemático, totalmente desestruturado. Já a violência comunitária é praticada por indivíduos que não mantém vínculos entre si, que podem ter convivência ou não com as vítimas, e esse tipo de violência acontece nos mais variados locais públicos ou privados de forma gratuita, como por exemplo a escola, as crianças que sofrem bullying ou até mesmo agressões físicas na escola, tendem a desenvolver uma baixa autoestima, sem autonomia psicosocial o que pode desencadear em problemas como depressão, suicídio ou até mesmo reações violentas e inadaptação social. Entretanto, foi criado o Programa Saúde na Escola (PSE), afim de atuar na prevenção de agravos e promoção de saúde e aprendizado e formação dessa população, é importante que o tipo de violência seja identificado, afim de essa criança ter o tratamento adequado (SOUZA, 2021).

Portanto, é necessário que essas crianças estejam em ambiente seguro desde a sua concepção, longe de todo e qualquer fator de risco ambiental que interfira no seu

desenvolvimento motor, psicológico e principalmente neurológico e social, onde não tenha seus direitos invalidados, sendo protegido pela família e também em âmbito social, o possibilitando de crescer da forma mais saudável possível, onde consiga receber amor e afeto e consiga transmitir para outros também (SILVA et al., 2018).

### **3.6 Fatores de riscos biológicos no neurodesenvolvimento**

Os fatores de riscos biológicos são aqueles relacionados às características do organismo que aumentam a probabilidade de desenvolver determinada doença, independentemente de causar danos leve, moderado ou grave, são conhecidos como fungos, bacilos, protozoários, bactérias, vírus ou parasitas (STOCKLER; WERNECK, 2018).

Segundo KATTAB et al. (2020) os fatores de risco biológico relacionado ao desenvolvimento do autismo se trata das condições comórbidas e principalmente da contribuição epigenética, as comorbidades tratam da existência de duas ou mais doenças em uma única pessoa, e existe a possibilidade de essas patologias intensificarem uma à outra, entretanto, já a contribuição epigenética se trata da transcrição do material genético sem que haja alteração da sequência nucleotídica subjacente, caso aja algum tipo de alteração dessa sequência irá gerar imperfeição no desenvolvimento embrionário.

As condições comórbidas são os transtornos psiquiátricos múltiplos, ansiedade, depressão, déficit de atenção/transtorno de hiperatividade, epilepsia, sintomas gastrointestinais, distúrbios do sono, dificuldade de aprendizagem, transtorno obsessivo/compulsivo, deficiência intelectual, problemas sensoriais e imunológicos. Todas essas condições comórbidas que a gestante apresenta podem ser repassadas para o feto através da contribuição epigenética, onde os transtornos psiquiátricos múltiplos presentes na gestante podem ser transmitidos para o feto e causar deficiências da função sináptica (comunicação entre os neurônios), sabendo que o autismo se dá a partir das mudanças das sinalizações das sinapses, pois, deixa de influenciar as propriedades das redes neurais dependentes dessas sinalizações uma vez que a gestante é portadora das patologias da ansiedade, depressão ou esquizofrenia e outras condições comórbidas, em que, o feto começa a sofrer interferência na formação da sua personalidade e emoções, levando-o a provavelmente desenvolver transtornos mentais como o autismo, a esquizofrenia em especial, triplica as chances do TEA (KATTAB et al. 2020).

Já a contribuição epigenética classifica-se de duas formas: contribuições genéticas rara (síndrome de Tourette, esclerose tuberosa, frágil X, gene FOXP1, síndrome de Rett), e contribuição genética (pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, condições metabólicas, idade parental avançada, hemorragia gestacional, estresse pré-natal, doenças mentais maternas, prematuridade, desconforto respiratório fetal, entre outros) (MACIEL et al., 2021).

As variantes genéticas raras desempenham um papel significativo no autismo, contribuindo para a manifestação dos sintomas e a heterogeneidade da condição. A

síndrome de Tourette é uma doença neuropsiquiátrica caracterizada por tiques motores ou sonoros de forma involuntária, em que, a criança que no seu pós-parto apresenta síndrome de Tourette, tem 85% de chances de ter ou desenvolver transtorno obsessivo compulsivo (TOC), ou transtorno do espectro autista (TEA) (SILVA, 2022).

Segundo a APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) a esclerose tuberosa trata-se de uma doença genética rara e acomete uma a cada seis mil pessoas, e supõe que 50% dos portadores dessa patologia possuam também autismo, pois, a esclerose causa tumores que afetam partes do cérebro responsável pela comunicação, interação social e comportamento (STOCKLER; WERNECK, 2023).

O Síndrome do X frágil é uma condição do neurodesenvolvimento genético hereditário que causa deficiência intelectual, ansiedade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, prejuízos na comunicação e interação social, entre outros, está associada a distúrbios invasivos do desenvolvimento como o transtorno do espectro autista, essa condição, é causada pela alteração no gene Fragile Mental Retardation-1 (FMR1) que se localiza no cromossomo X (KERCHES, 2020).

O gene FOXP1 (Forkhead Box Protein P1) é um gene humano que está localizado no cromossomo 3 (região 3p13), e ele codifica uma proteína chamada FOXP1, que pertence à família das proteínas de caixa de forkhead (forkhead box proteins) e desempenha um papel crucial no desenvolvimento embrionário e na regulação da expressão gênica., em que esse gene tem sido objeto de estudos extensivos devido ao seu envolvimento em uma variedade de processos biológicos, incluindo a formação do sistema nervoso central, desenvolvimento do coração, desenvolvimento pulmonar e maturação linfocitária, além disso, mutações ou desregulação do gene FOXP1 têm sido associadas a várias doenças humanas, incluindo transtornos do espectro do autista, transtornos do desenvolvimento neurológico, transtornos do desenvolvimento da fala e linguagem, distúrbios do desenvolvimento motor e certos tipos de câncer, este gene, atualmente tem sido o mais importante no desenvolvimento do TEA, e as crianças que o possuem na forma alterada normalmente tem problemas alimentares, distúrbios do sono, convulsões, irritabilidade, choro excessivo e transtorno do espectro autista (JÚNIOR, 2020).

A síndrome de Rett é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta normalmente meninas, 1 a cada 10.000 nascidas vivas, sendo normalmente para os meninos não compatível a vida porquê é uma mutação dominante relacionada ao cromossomo X e como as meninas tem dois cromossomos X, elas conseguem sobreviver com um X mutado e um não mutado, esse transtorno está associado a mutação do gene MECP2 que codifica a proteína 2, que está localizado no cromossomo X, e pode levar à perda da fala, habilidades motoras e à ocorrência de movimentos estereotipados das mãos (TONINI et al. 2019).

Segundo Russo (2018), as crianças que tem síndrome de Rett, síndrome de Down, Esclerose Tuberosa e síndrome do X-Frágil tem uma viabilidade aumentada em desenvolver o TEA devido as condições genéticas.

Já a contribuição genética no desenvolvimento do autismo é amplamente reconhecida na comunidade científica e estudos têm demonstrado que fatores genéticos também desempenham um papel significativo na suscetibilidade ao TEA, acreditando-se que a herança genética represente cerca de 90% do risco de desenvolvimento do autismo, em que, uma das principais evidências dessa contribuição genética vem de estudos com famílias de gêmeos, por exemplo, pesquisas com gêmeos idênticos (monozigóticos), que compartilham 100% de seu material genético, mostram que quando um gêmeo é diagnosticado com autismo, há uma alta probabilidade de que o outro também seja afetado, esses estudos indicam uma taxa de concordância em torno de 70-90% para TEA em gêmeos monozigóticos, em comparação com aproximadamente 0-10% em gêmeos dizigóticos (não idênticos), que compartilham cerca de 50% de seu material genético (PIGNATARI, 2019).

A pré-eclâmpsia é uma condição médica que afeta cerca de 3-5% das mulheres durante a gravidez, caracterizada pelo aumento da pressão arterial e pela presença de proteína na urina, essa condição, pode ter várias consequências para a saúde da mãe e do feto, como a mortalidade e morbidade materna e neonatal, onde estudos feitos nos últimos anos comprovam que existem evidências científicas que a exposição in útero à EP atua como fator de risco para inúmeros transtornos do neurodesenvolvimento, dentre eles o TEA (BARRON et al. 2021)

A diabetes gestacional é uma condição em que os níveis de açúcar no sangue de uma mulher grávida estão elevados, mas ainda não atingem o limite para um diagnóstico de diabetes tipo 2 e em um estudo feito por AL-DBASS et al. (2021), sugere que neonatais de mães com diabetes podem desenvolver particularidades significativas do autismo.

As condições metabólicas também são fatores que influenciam no desenvolvimento do TEA, pois, estudos recentes destacam várias condições metabólicas que podem estar relacionadas ao autismo, incluindo distúrbios mitocondriais, deficiências de vitaminas e minerais, metabolismo anormal do colesterol, alterações no metabolismo da serotonina e outras (ROSSIGNOL et al. 2018).

A idade parental avançada tem sido consistentemente identificada como um fator de risco significativo para o autismo, quando falamos da idade materna avançada particularmente, logo associamos ao risco do autismo principalmente para a criança primogênita, devido ao aumento de anormalidades cromossômicas em óvulos de idade avançada. Já o efeito da idade avançada do pai pode influenciar a expressão genética em células germinativas paternas, pois, a viabilidade dessas mutações só aumenta ainda mais de acordo com o envelhecimento do homem, fazendo crescer então, o risco do autismo nas crianças e tem implicações importantes para a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao transtorno (NEWSCHAFFER et al., 2020)

A hemorragia gestacional refere-se a qualquer tipo de sangramento durante a gravidez e pode ocorrer em diferentes momentos, como no primeiro trimestre (hemorragia de implantação) ou no terceiro trimestre (hemorragia placentária), a hemorragia gestacional

que pode causar hipóxia fetal, oferecendo assim risco para o desenvolvimento do TEA (KATTAB, 2020).

O estresse pré-natal também pode ter efeitos irremediáveis na formação e desenvolvimento do feto na 21º semana de gestação até a 32º semana, isso porque, os mecanismos epigenéticos e todos os genes envolvidos no metabolismo, neurodesenvolvimento e fisiologia subsistirão por toda a vida do mesmo (BERGH et al. 2020).

Em estudos epidemiológicos as doenças mentais maternas como depressão, transtorno bipolar e ansiedade, têm demonstrado uma associação significativa com a contribuição para a manifestação do autismo, sabendo que, essas doenças podem afetar o ambiente uterino e o desenvolvimento fetal, fazendo com que a programação epigenética seja excessivamente afetada causando estresse ao feto que irá persistir por toda a vida (REICHENBERG et al. 2021).

Segundo estudos, a prematuridade e o risco elevado de desenvolvimento de transtorno do espectro autista têm uma associação significativa, apesar de, a maioria das crianças com TEA terem sua origem genética, as crianças prematuras também demonstram ter maior probabilidade de apresentar características autistas, como dificuldades na comunicação social, comportamentos repetitivos, baixo QI e menor perímetro céfálico observado em um estudo através de ultrassonografia craniana neonatal que detectou anormalidades devido ao comprometimento cognitivo (CRUMP et al. 2021). Normalmente os partos prematuros acontecem em sua maioria, quando a mãe é muito jovem devido à ausência de maturidade física e consequentemente a falta de crescimento intrauterino do feto, causando então o parto prematuro e o risco do autismo (SEDICIAS, 2021).

O desconforto respiratório fetal por sua vez, pode ser causado através do cordão umbilical, quando este, se move ao redor do pescoço do feto, podendo então ser chamado de cordão nucal fetal causando hipóxia (baixo oxigênio) aumentando em pelo menos 26% o risco do autismo, em que, cerca de 23,2% das crianças diagnosticadas com autismo sofreram ocorrência do cordão nucal fetal, além da insuficiência respiratória, a hipóxia também causa carência de nutrição fetal e sangue, causando danos ao desenvolvimento do cérebro, especialmente nos gânglios da base, hipocampo e nos ventrículos laterais, por essa razão, se deduz o motivo de ventrículos laterais maiores e anormalidades do hipocampo em crianças autistas (CHENGZHONG et al. 2017).

### **3.7 Diagnóstico do transtorno do escpectro autista**

O TEA é caracterizado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5-TR) como um transtorno do neurodesenvolvimento com duas características bastante particulares, como a dificuldade de comunicação social e os interesses restritivos e repetitivos, sobretudo no campo da alimentação (AMERICAN PSYCHIATRIC

ASSOCIATION, 2023). Ainda de acordo com o Manual DSM-5-TR, os sintomas causam prejuízo significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas da vida do indivíduo e apresenta-se em pelo menos três níveis de gravidade devendo ser registrado com o nível de apoio necessário para cada uma das duas características psicopatológicas correspondentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Determinados especificadores podem ser utilizados para descrever a sintomatologia de acordo com a gravidade, separando a dificuldade de comunicação social dos comportamentos restritos e repetitivos. Os especificadores, e acordo com o Manual DSM-5-TR, são (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023, p. 59):

- Com ou sem comprometimento intelectual concomitante
- Com ou sem comprometimento da linguagem concomitante
- Associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental [...]
- Associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental [...]
- Com catatonia [...].

Esses especificadores devem ser usados compreendendo o perfil intelectual da criança ou adulto, além do nível atual de funcionamento verbal em concomitância com a presença de alguma doença genética ou condição médica conhecida (STYLES *et al*, 2020).

As características do TEA se configuram como prejuízo evidente se manifestando de acordo com as características do indivíduo e do ambiente em que se insere, a respeito disso, é possível considerar que o TEA engloba transtornos antes chamados de autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Já quanto ao uso do termo “Espectro”, este se dá em razão da manifestação do transtorno variar de acordo com a gravidade da condição autista, nível de desenvolvimento e idade cronológica do indivíduo (ROSEN *et al*, 2021).

Os diagnósticos com relação à interação social podem ser mais precisos quando fundamentados em várias fontes de informação, como a observação do clínico, histórico do cuidador e até mesmo autorrelato, considerando também que muitos indivíduos apresentam déficit de linguagem como ausência total da fala, atrasos na linguagem, fala em eco e linguagem literal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Já no que diz respeito aos déficits na reciprocidade socioemocional, a linguagem acontece de maneira mais unilateral com o uso voltado para a solicitação do que para dialogar ou falar de sentimentos, bem como a processar respostas para pistas sociais complexas, precisando de apoio para desenvolver estratégias que compensem os desafios sociais (THAPAR *et al*, 2021).

Quanto às relações, crianças pequenas podem demonstrar interesse social ausente ou reduzido geralmente associado à rejeição de outros, ao passo que indivíduos mais velhos podem ter preferência por atividades solitárias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Todos esses padrões e comportamentos anteriormente citados, dizem respeito ao critério A, da dificuldade da comunicação e interação social, já o critério B, definido pelos padrões restritos e repetitivos de comportamento, apresenta comportamentos estereotipados ou que incluem estereotipias motoras simples com uso repetitivo de objetos e fala repetitiva, outra característica, é a adesão a rotinas em resistência a mudanças (ROSEN *et al*, 2021).

De acordo com o manual DSM-5-TR, essas reações podem se relacionar a uma hiper ou hipoatividade a estímulos sensoriais que é manifestada por reações extremas a sons, texturas, cheiros, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Há outros critérios de diagnóstico, como o critério D, que exige que as características ocasionem prejuízo clinicamente significativo no contexto social ou profissional e o critério E que especifica que déficits de comunicação social não estão no mesmo nível de desenvolvimento individual com prejuízos de acordo com este nível (HAYES *et al*, 2022).

A sintomatologia pode ser bem reconhecida no segundo ano de vida da criança (12 a 24 meses), mas já pode ser vista antes desse período no caso de atrasos mais graves e após os 24 meses, se os atrasos forem mais sutis, causando prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas (HAYES *et al*, 2022).

Para diagnosticar os sintomas, além do prejuízo social, observado no DSM-5-TR, é possível usar a Escala de Pontuação para Autismo na Infância, a qual abrange uma série de funções sociais, emocionais, adaptativas, comunicativas e cognitivas e procede a avaliação a partir de 12 descriptores dividindo os resultados em três níveis diferentes: leve (assintomático), moderado e severo (MOON *et al*, 2019).

Essa ferramenta possui um escore diagnóstico para gravidade geral que varia entre 0 a 60 pontos, sendo 0 a ausência de características do TEA e 60 o preenchimento de todas as características na escala, onde as equivalências são: 0-29 pontos configuram a ausência do TEA ou presença, mas em um nível leve, o qual não carece de apoio, tal qual o DSM-5-TR; 30-35 já indica um grau moderado, e, portanto, os prejuízos são mais visíveis embora não tão severos; por fim, 36-60 que caracteriza o nível mais severo, no qual há prejuízo bastante acentuado nos campos social, profissional ou outros no qual o indivíduo se insere. Cabe salientar que essa ferramenta de avaliação e diagnóstico do TEA tem demonstrado eficácia em realizar um diagnóstico preciso nos países em que é utilizada (MOON *et al*, 2019).

### 3.8 A importância da nutrição entre TEA e a microbiota intestinal

As crianças autistas têm comportamentos ritualísticos, repetitivos, de rotina e muitos desses acabam escolhendo ou exigindo dietas específicas, geralmente evitando diversos alimentos, texturas e sabores, ingerindo poucas fibras ou líquidos, então, o refluxo gastroesofágico é muito comum em crianças com TEA e faz com que o alimento que é pouco digerido juntamente com suco gástrico volte ao esôfago causando pirose e desconforto na região afetada, podendo levar a regurgitação (FETISSOV; AVERINA; DANILENKO, 2019).

Os pacientes com TEA podem apresentar distúrbios gastrointestinais como: dor abdominal, azia, bruxismo, perda de peso, irritabilidade, constipação, excesso de opioides cerebrais por alta absorção intestinal, alterações na permeabilidade da mucosa gástrica e defeitos enzimáticos, que podem ser a causa da chamada enteropatia artística, estas apresentações clínicas, muitas vezes desconhecidas por seus responsáveis, impactam na alimentação das crianças com TEA (ARÉVALO, 2018).

Os distúrbios das pessoas com TEA apresentam problemas gastrointestinais incluindo problemas de motilidade intestinal, autoimunes e/ou outras respostas adversas a certos alimentos e falta de absorção de nutrientes, onde esses problemas podem ser causados ou haver piora por padrões comportamentais restritivos (preferência por alimentos doces, salgados e/ou recusa de alimentos saudáveis) sendo assim os indivíduos com problemas gastrointestinais tendem a demonstrar mais déficits comportamentais (irritabilidade, agitação, hiperatividade) e tendem a ter um desequilíbrio na composição geral do microbioma intestinal, corroborando vários estudos que implicaram vias cérebro-intestinais como potenciais mediadores da disfunção comportamental (ESSA et al., 2020).

Alguns compostos alimentares como o glúten, caseína, corantes, glutamato monossódico, aspartame e outros tipos de açúcares são considerados maléficos para crianças portadoras de TEA (DIAS, 2018).

O tratamento nutricional sugerido para os pacientes com TEA baseia-se no controle dos sintomas do trato gastrointestinal (TGI) e na implementação de uma dieta de exclusão de glúten e caseína associada à suplementação individualizada com micronutrientes que irão auxiliar na melhora dos sinais e sintomas (ADAMS et al., 2018; CARREIRO, 2018).

Devido a diversos fatores envolvidos a criança com autismo, acaba se tornando propensa nas alterações de distúrbios gastrointestinais, incluindo dor abdominal, isso está relacionado a problemas comportamentais alimentares, como recusa a alimentos e seletividade sensorial na ingestão que contribuem para o desenvolvimento de sintomas clínicos (HUGHES et al., 2018).

A alimentação é fundamental para o bom desenvolvimento físico e psicológico do paciente com TEA (FARIA et al., 2021). Entretanto, compreende-se que cada criança diagnosticada com TEA possui diferentes necessidades, por isso a importância da dieta individualizada em função da necessidade distinta de cada um (MOURA et al., 2021).

Os problemas alimentares é uma realidade entre os autistas, o que afeta negativamente a qualidade de vida as crianças com autismo, assim surge a importância do acompanhamento nutricional desde cedo, para que seja elaborado um plano alimentar nutritivo e equilibrado (BOTTAN et al., 2020).

A avaliação clínica é a semiologia nutricional, ou seja, a observação de sinais e sintomas, que são indicadores de desidratação, carência ou excesso de nutrientes, alterações metabólicas, entre outros. Porém, deve ser correlacionado sempre em conjunto com as outras avaliações para fechar o diagnóstico e elaborar as condutas nutricionais. Neste exame físico, deve-se avaliar, por exemplo, a pele, a face, as unhas, os cabelos, as mucosas dos olhos e a boca (DUARTE, 2018).

A dieta demonstrou ser um dos fatores ambientais mais influentes que modulam a composição da microbiota intestinal, o cérebro e o comportamento. Dados clínicos e pré-clínicos mostraram como diferentes fontes de dieta afetam significativamente a composição da microbiota intestinal e o humor em indivíduos diagnosticados com transtornos como TEA (CRYAN, 2019).

Vale destacar, ainda, que a disbiose intestinal reflete em alterações na microbiota, onde um microbioma intestinal saudável possui diversas bactérias, principalmente bifidobactérias e lactobacilos, que são responsáveis pelo fortalecimento do sistema imunológico, entretanto, no organismo dos indivíduos portadores do espectro autista, existe um desequilíbrio dessas bactérias benéficas e o consequente crescimento anormal de bactérias patogênicas, resultando em uma diminuição do sistema imunológico, processos inflamatórios e o aumento das alterações na permeabilidade intestinal, o que leva ao aumento expressivo das alterações comportamentais nestes indivíduos (DO CARMO CUPERTINO, 2019).

A nutrição tem um papel importante no tratamento e na evolução dessas crianças, pois, a partir da intervenção nutricional, os sintomas podem ser tratados e reduzidos (LIMA, 2018).

## 4 | METODOLOGIA

### 4.1 Amostra

A amostra compreende 41 artigos e trabalhos acadêmicos que contemplam a temática selecionada a partir de pesquisa nos bancos de dados. Foram selecionados 41 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 das intercorrências de uma nutrição adequada para o neurodesenvolvimento de crianças com TEA, 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 que foram publicados anteriormente ao ano de 2018.

## 4.3 Delineamento sistemático 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 dos mesmos (ALBUQUERQUE; AVILA; BARROS, 2022).

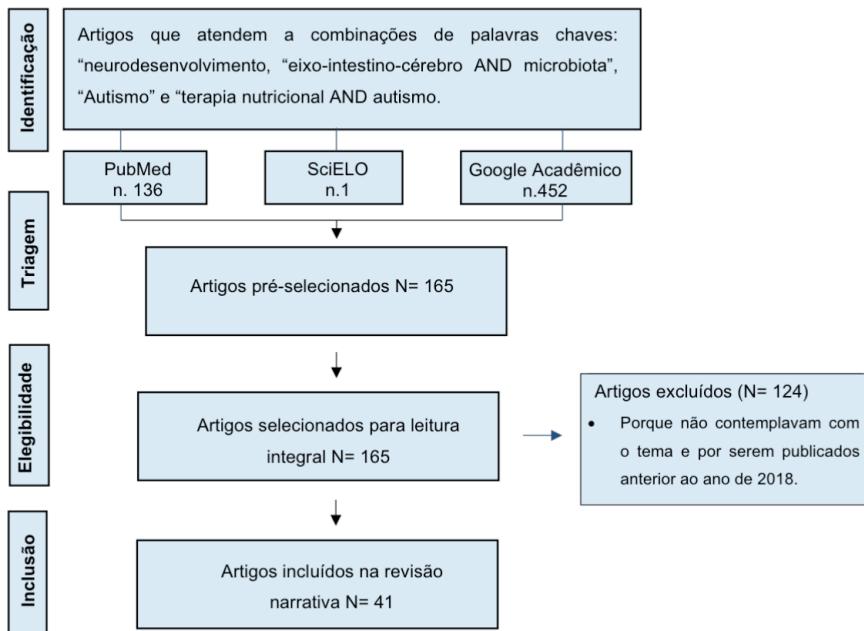
A construção do assunto de pesquisa foi realizada por meio de uma abordagem qualitativa e quantitativa em fontes secundárias, partindo das respostas à seguinte pergunta: qual a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento?

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 “eixo -intestino-cérebro AND microbiota intestinal”, “neurodesenvolvimento”, “Transtorno do Espectro do Autismo” 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 influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA, pois, é um campo promissor, mais ainda em evolução. Foram examinados estudos que investigam a composição da microbiota intestinal, as alterações funcionais e metabólicas associadas à microbiota intestinal de crianças com o transtorno do espectro autista. A compreensão dos

mecanismos envolvidos e o desenvolvimento de intervenções direcionados à microbiota intestinal podem ter implicações importantes para o manejo clínico e contribuir para o avanço de estratégias terapêuticas e nutricionais complementares mais eficazes para essa população.

O processo de seleção das publicações, o número de publicações incluídas e excluídas, bem como os motivos de exclusão, estão apresentados no fluxograma (**Figura 4**) (ALBUQUERQUE; AVILA; BARROS, 2022). Este tipo de pesquisa concentrada em uma pergunta bem definida, que tem como objetivo identificar, escolher, avaliar e resumir as evidências relevantes disponíveis.



**FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DA AMOSTRA DE ARTIGOS INTEGRANTES DA REVISÃO**

FONTE: Elaboração própria, 2023

Selecionada a amostra final das publicações a serem revisadas, organizou-se e categorizou-se os resultados relacionados à questão norteadora do estudo. Os resultados extraídos foram apresentados em um quadro resumido (X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11) e identificados de acordo com o título, autores e ano de publicação. A interpretação dos resultados foi baseada na comparação dos dados obtidos e sua conexão com outras produções científicas relacionadas à temática de interesse.

## 5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fora analisados 11 estudos consultados através dos bancos de dados e que incluem os critérios de elegibilidade. Todas as pesquisas se averiguaram de pesquisas qualitativas de revisão de literatura, revisão narrativa da literatura, revisão integrativa da literatura, revisão bibliográfica sistemática, revisão sistemática da literatura e artigos de revisão que foram identificados através de título, resumo e anos de publicação. A análise dos textos procura respostas para indagação norteadora que adveio na edificação de um quadro sintetizado apresentado a seguir:

AUTOR (ES) ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
X1 Silva; Araújo; Vasconcelos, 2020	Intervenção nutricional no tratamento da disbiose intestinal em crianças com transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura	Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada em setembro de 2020.	Revisar na literatura o impacto da intervenção nutricional no tratamento da disbiose intestinal em crianças com TEA	Estudos indicam que a intervenção nutricional tem demonstrado resultados eficazes no tratamento da disbiose, resultando em melhorias significativas no comportamento de crianças com autismo.
X2 Fonseca; Piedade; Silva, 2022	O estudo do eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas - uma revisão de literatura	Trata-se de uma revisão narrativa de literatura dos últimos onze anos, com caráter qualitativo.	Evidenciar a influência da microbiota intestinal sobre doenças neurodegenerativas, ressaltando a importância da manutenção de bons hábitos alimentares desde a infância.	Com base nos 40 estudos analisados dos últimos onze anos, verificou-se que a microbiota intestinal tem influência na relação intestino cérebro, a associação que existe entre as doenças neurodegenerativas e o desequilíbrio da microbiota intestinal; e como auxílio no manejo dessas doenças as estratégias nutricionais.
X 3 Sabino; Belém, 2022	A relação do transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa	Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura	Relacionar a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal, contribuindo para identificação de aspectos relevantes que podem acentuar o quadro clínico, e evidenciar as relações e a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal.	Foram identificados 52 manuscritos e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 11 artigos que evidenciam o agravamento do TEA por fatores intrínsecos à microbiota intestinal.

X 4 <b>Gomes et al., 2022</b>	A importância da nutrição adequada em crianças portadora de transtorno do espectro do autismo e melhoria de vida.	O estudo classifica como revisão bibliográfica sistemática (Lopes et al., 2008).	O objetivo geral desta pesquisa é avaliar a importância da alimentação saudável para crianças portadoras de Transtorno do Espectro Autismo.	As narrativas apresentam que os estudos realizados comprovam uma melhora significativa na ingestão de vitaminas e minerais, resultando na melhoria da qualidade de vida das crianças, nesse sentido é necessário uma ampliação dos estudos voltados para as características e padrões alimentares das crianças com TEA, visando a descoberta de novos estudos que possam auxiliar os pais e/ou responsáveis a conduzir o processo nutricional quanto a aceitabilidade
X 5 <b>Bruni et al., s.d.</b>	Microbiota intestinal e os fatores que influenciam em sua formação.	Revisão da literatura.	O objetivo desse trabalho é analisar os aspectos determinantes para o estabelecimento de uma MI saudável no início da vida.	
X 6 <b>ROSEN, N. E. et al. (2021)</b>	The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond	Artigo de revisão de literatura	Analizar o impacto do DSM-III e seus sucessores no campo do autismo - tanto em termos de trabalho clínico quanto de pesquisa.	É possível observar a categorização do TEA desde Leo Kanner e como os estudos incluíram abordagens dimensionais no diagnóstico, conceituando os avanços desde o primeiro estudo até a produção do DSM-5, sugerindo abordagens futuras.
X 7 <b>JUTLA, A.; FOSS-FEIG, V. J. (2022).</b>	Autism spectrum disorder and schizophrenia: an updated conceptual review.	Artigo de revisão sistemática da literatura	Analizar, a partir de uma revisão de estudos desde 2013, a convergência entre autismo e esquizofrenia, categorizando em: sintomas e comportamento, percepção e cognição, biomarcadores, e risco genético e ambiental.	Constatou-se a escassez de estudos na área que avaliem metodologias claras de diagnóstico para TEA e SCZ e que, embora muitas pesquisas clínicas considerem as características do TEA em adultos com esquizofrenia, o inverso não tem sido muito realizado. Ficou claro que cada vez mais o TEA tem sido diagnosticado na vida adulta sendo possível detectar e distinguir ambos os transtornos.

X 8 <b>SAAD, A.K. et al. (2022)</b>	Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities	Artigo de revisão.	Discutir o impacto de vários neuromoduladores endógenos e agentes farmacológicos no feto durante a gravidez, manifestados em vários aspectos do neurodesenvolvimento.	Verificou-se que distúrbios do neurodesenvolvimento, dentre os quais o TEA, incorporam deficiências em vários neuromoduladores, interferindo na maturação adequada e nas funções vitais do cérebro. Dentre as causas atribuídas a isso estão: mutações genéticas, insultos ambientais, incluindo agentes farmacológicos utilizados durante a gravidez.
X 9 <b>GIRAUT, J. B., PIVEN, J. (2020)</b>	The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood.	Artigo de revisão	Revisar estudos de neuroimagem do desenvolvimento do cérebro em TEA desde o nascimento até a infância relacionando a mecanismos neurobiológicos.	Os fenótipos cerebrais observados proporcionaram descobrir o supercrescimento cerebral, aumento dos volumes de fluidos extra-axiais, desenvolvimento alterados da substância branca e padrões de conectividade estrutural em indivíduos com TEA
X 10 <b>MASINI, E. et al. (2020)</b>	An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity.	Artigo de revisão	Fornece uma visão geral dos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais que contribuem para a patogênese do TEA.	Considerando a atividade sináptica, foi possível observar diversos genes candidatos a TEA, como o CAPG que codifica a arquitetura da actina, além de também aberrações epigenéticas como alteração de metilação do DNA e microRNA para a etiologia do TEA. Como fatores ambientais, constatou-se a idade dos pais, a exposição fetal a esteroides sexuais e deficiência de micronutrientes.
X 11 <b>KATTAB et al. 2020</b>	Risk Factors Diagnosis Prognosis and Treatment of Autism	Trata-se de uma revisão discursiva realizada em Maço de 2020.	Fornecer etapas práticas que podem ser usadas para reduzir a incidência e a gravidade do TEA, bem como o prognóstico e o tratamento do autismo.	A conscientização pré-natal e pré-gravidez de fatores ambientais, incluindo recomendações contra casamento consanguíneos, informações sobre nutrição maternal ideal e a importância de limitar a exposição a toxinas e poluentes são essenciais. Além disso, em relação aos fatores de risco biológico, a triagem genética e o monitoramento pós-natal precoce de alimentação infantil, nutrição e contato visual ajudarão a fornecer o tratamento mais precoce possível.

**QUADRO 1. ORGANIZAÇÃO DAS REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NA REVISÃO DA LITERATURA DE ACORDO COM AUTOR, ANO DE PUBLICAÇÃO, TÍTULO DO ARTIGO, TIPO DE ESTUDO, OBJETIVO E PRINCIPAIS RESULTADOS CONFORME OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.**

FONTE: Elaboração própria, 2023

Considerando a dificuldade de diagnosticar TEA na infância, haja vista o desconhecimento de uma etiologia específica, muitos estudos foram realizados com o fim de identificar aspectos biológicos, genéticos e ambientais que atuam como fatores determinantes no desenvolvimento do TEA. Cabe considerar que o avanço desses estudos possibilitou a inclusão do TEA no DSM-5 enquanto um transtorno do neurodesenvolvimento, conforme X6.

Em uma perspectiva histórica, desde o primeiro estudo, dirigido por Leo Kanner, até se chegar ao DSM-5, muitos avanços foram notados, sobretudo na abordagem dada ao TEA, dentre os quais é possível perceber uma nova abordagem dimensional que é capaz de fornecer informações clínicas mais eficazes por capturar os perfis fenotípicos de indivíduos com TEA com uma maior heterogeneidade apresentada em X6. Entre os especificadores dos sintomas listados, encontram-se o funcionamento cognitivo (de deficiência intelectual até inteligência superior), o comprometimento da linguagem e condições psicológicas e médicas concomitantes. No tocante à sintomatologia, o estudo de X6 considera que há uma melhor compreensão da importância do diagnóstico correto do TEA ao passo que há mais ferramentas capazes de verificar a natureza do desenvolvimento de suas principais características.

A respeito dessas características, X7 discute a relação que, por muito tempo, foi estabelecida entre TEA e Esquizofrenia, transtornos que, apesar de compartilharem várias características, possuem diagnósticos distintos. Há diferenças tanto no momento do diagnóstico (de TEA durante a infância enquanto SCZ acontece na adolescência e quando adulto), além do crescimento cerebral em indivíduos com TEA em relação à redução da espessura cortical na pré-adolescência como fator sintomático da esquizofrenia. Há pontos convergentes entre ambos os transtornos, no entanto, tem se compreendido mais as características de TEA em SCZ do que indivíduos com TEA e SCZ, sobretudo porque, apesar de ter seu diagnóstico na infância, cada vez mais tem se reconhecido TEA em adultos tanto com base em exames genéticos, quanto neurobiológicos.

Por outro lado, mas ainda em relação ao diagnóstico de TEA, X8 questiona e discute a sinaptogênese como fator que interfere no TEA a partir do neurodesenvolvimento já na gestação. Isso acontece porque, como uma grande quantidade de células é mobilizada para auxiliar no processo sináptico, quando expostas a alguma inflamação, podem desencadear ativação imune anormal, interferindo na maturação adequada e funções vitais do cérebro. Dentre as razões dessa interferência foi-se constatado que mutações genéticas (sobretudo no receptor GABA) e insultos ambientais como o uso de drogas e medicamentos benzodiazepínicos ou valproato durante a gestação, ainda que tais medicamentos possam ser utilizados mais tarde para corrigir doenças nos sistemas neuromoduladores.

X9 percebe, a partir da análise de neuroimagens do TEA inicial, incluindo ressonâncias magnéticas estruturais, de difusão e funcional desde pós-natal até a pré-escola, alterações características na estrutura e funcionamento cerebral que são indicativos de TEA além das

alterações nos neuromoduladores. Dito isso, foi percebido o supercrescimento cerebral, aumento dos volumes de fluidos extra-axiais, desenvolvimento alterado da substância branca e padrões de conectividade estrutural e funcional aberrantes em indivíduos com TEA que se relacionam a mecanismos que regem a poda sináptica, corroborando ao estudo de X8. Isso demonstra a importância da neuroimagem para identificar o risco de TEA e propor intervenções pré-sintomáticas eficazes.

Outro ponto a ser levado em consideração é a relação microbiota intestinal com o cérebro. Isso porque, aquela exerce influência neste na medida que doenças neurodegenerativas estão ligadas a um desequilíbrio da microbiota intestinal, conforme elencado por X2 e X3, sendo discutido, sobretudo, o agravamento do TEA relacionado tal desequilíbrio do funcionamento intestinal.

O desenvolvimento da microbiota intestinal nos primeiros meses de vida é determinante na saúde atual e futura da criança, conforme discutido em X5, e quando a alimentação inicial, com o leite materno, é deficiente de HMO com uma maior quantidade de proteína ocasiona em uma microbiota mais diversa, a qual é utilizada por diversos patógenos oportunistas. Dessa forma, são necessárias intervenções nutricionais que levem em consideração as necessidades do indivíduo, como insuficiência vitamínica, aumento de estresse oxidativo e capacidade reduzida de transporte de energia.

X10 busca elencar alguns outros fatores responsáveis pelas aberrações epigenéticas na etiologia do TEA, dentre os quais há metilação do DNA e desregulação do microRNA em várias matrizes, como saliva, sangue, tecidos cerebrais. Outro ponto discutido é com respeito aos fatores ambientais que interferem na etiologia do TEA, reforçando o que já foi discutido, sobretudo a respeito do uso de drogas durante a gestação, e relacionando à idade dos pais e a alguma deficiência de micronutrientes durante a gravidez.

Logo, em X11 corrobora-se a importância da realização do pré-natal e de correta alimentação e nutrição maternal, uma vez que podem tornar-se fatores ambientais para o desenvolvimento de TEA, sobretudo quando há casamento consanguíneo, de forma que é preciso limitar a exposição a toxinas e poluentes. X11 ainda ressalta a importância de se monitorar a alimentação infantil precocemente, desde o pós-natal para se propor o melhor tratamento possível.

Em relação à importância de uma nutrição adequada, X1 evidencia que esta, quando realizada de maneira intervintiva, pelo auxílio de profissionais, tem garantido resultados bastante eficazes, dentre os quais é possível citar a melhoria no comportamento a partir do tratamento da disbiose. X4 confirma que intervenções nutricionais em crianças com TEA tem impactado em melhoria no metabolismo da metionina, capacidade de metilação celular, diminuição de sintomas de TEA e hiperatividade, além de melhoria na comunicação e interação social.

## 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise de diversos estudos e evidências científicas, concluímos que a microbiota intestinal exerce uma influência significativa no neurodesenvolvimento de crianças com transtorno do espectro autista. O TEA é uma condição complexa caracterizada por déficits na comunicação social, interações sociais restritas e padrões repetitivos de comportamento. Embora a causa exata do TEA ainda seja desconhecida, pesquisas recentes têm apontado para a importância da microbiota intestinal na sua etiologia.

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos que residem no trato gastrointestinal, desempenha um papel fundamental na regulação do sistema imunológico, na produção de neurotransmissores e na modulação da inflamação. Estudos têm mostrado que crianças com TEA apresentam alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal em comparação com crianças neurotípicas. Essas alterações podem contribuir para a manifestação dos sintomas do TEA.

A interação entre a microbiota intestinal e o cérebro ocorre por meio de vias complexas e multifatoriais, incluindo a comunicação neuroendócrina, o sistema imunológico e o nervo vago. A microbiota intestinal pode afetar a função cerebral e o neurodesenvolvimento por meio da produção de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que têm propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

Além disso, a microbiota intestinal está envolvida na regulação do eixo intestino-cérebro, que desempenha um papel importante na regulação do humor, comportamento e função cognitiva. Disfunções nesse eixo têm sido associados a distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TEA. Acredita-se que a modulação da microbiota intestinal por meio de intervenções dietéticas, probióticos ou transplante fecal possa ter efeitos benéficos no neurodesenvolvimento e nos sintomas do TEA.

No entanto, é importante ressaltar que a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA ainda é um campo de pesquisa em desenvolvimento. São necessários estudos adicionais pra elucidar as relações de causa e efeito e determinar as estratégias terapêuticas mais eficazes. Apesar disso, as descobertas até o momento sugerem uma abordagem promissora no tratamento e manejo do TEA.

Em resumo, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no neurodesenvolvimento de crianças com TEA. As alterações na composição e função da microbiota intestinal podem contribuir para a manifestação dos sintomas do TEA, e intervenções direcionadas à modulação da microbiota intestinal podem ter efeitos benéficos no neurodesenvolvimento e na qualidade de vida dessas crianças.

Sugere-se que sejam feitas mais pesquisas para uma compreensão completa desses mecanismos e para o desenvolvimento de terapias específicas baseadas na microbiota intestinal.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. B., et al. (2018). Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*; 10 (3): 369.
- AL-DBASS, A. M., et al. "Association of Diabetes and Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Study in a Rodent Model of Autism." *Journal of molecular neuroscience*, vol. 72, no. 2, 25 Sept. 2021, pp. 349-358, Disponível em: <Association of Maternal Diabetes and Autism Spectrum Disorders in Offspring: a Study in a Rodent Model of Autism - PubMed (nih.gov)> . Acesso em: 15 May. 2023.
- ALMEIDA, J.M.; NADER, R.G. M.; MALLET, A.C.T. Microbiota intestinal nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. I.], v. 10, n. 2, pág. e35910212687, 2021. DOI: 10.33448 / rsd-v10i2.12687. Disponível em: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/view/12687>. Acesso em: 18 mai. 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ÂNGELO, K. H. de A. et al. **Suplementação nutricional como abordagem terapêutica no transtorno do espectro autista:** Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, 2021
- ANGELUCCI, F., CECHOVA, K., AMLEROVA, J., & HORT, J. (2019). **Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer 's disease.** *Journal of Neuroinflammation*, 16, 108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530014/>
- ANUNCIAÇÃO, L. L. et al. "Violência Contra Crianças E Adolescentes: Intervenções Multiprofissionais Da Atenção Primária à Saúde Na Escola." *Saúde em Debate*, v. 46, no. Spe3, Nov. 2022, p. 201-212.
- ARAÚJO, L. S. B. de P. **Manual de Orientação Transtornos do Espectro do Autismo.** p. 1-24, 2019. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Ped. Desenvolvimento\\_-\\_21775b-MO\\_-\\_Transtorno\\_do\\_Espectro\\_do\\_Autismo.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped. Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf). Acesso em: 06 abr. 2023.
- ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. "Epigenetic Mechanisms Involved in the Genesis of Autism." *Medicina*, v. 82, Suppl I, no. I, 02 Feb. 2022, pp. 48-53, Disponibilidade em: <[Mecanismos epigenéticos envolvidos na gênese do autismo] - PubMed (nih.gov)> . Acessed: 05 May. 2023.
- ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. Autismo. Aspectos genéticos e biológicos. *Medicina*, v. 79, p. 16-21, 2019
- ARÉVALO, B. E. S. (2018). Valoración nutricional en niños y adolescentes contrastando el espectro autista en la Fundación Autismo Ecuadoren el período mayo- septiembre. Trabalhão de conclusão (Nutrição) – Universidade de Santiago.
- AZHARI, A.; AZIZAN, F.; ESPOSITO, G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder. *Developmental Psychobiology*, v. 61, n. 5, p. 752–771, 2019.
- BARRON, A. et al. "Preeclampsia and Neurodevelopmental Outcomes: Potential Pathogenic Roles for Inflammation and Oxidative Stress?" *Molecular Neurobiology*, vol 58, no. 6, 1 June 2021, pp. 2734-2756. Disponível em: <Pré-Eclâmpsia e Resultados do Neurodesenvolvimento: Potenciais Papéis Patogênicos para Inflamação e Estresse Oxidativo? - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 15, May 2023.

BERGH, Bea R.H.V.D., et al. **Prenatal Developmental Origins of Behavior and Mental Health: The Influence of Maternal Stress in Pregnancy.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 117, no. 1, Out. 2020, pp. 26-64. Disponível em: <Origens do comportamento e da saúde mental no desenvolvimento pré-natal: a influência do estresse materno na gravidez - ScienceDirect> Acesso em: 25 jun. 2023.

BÖLTE, S.; GIRDLER, S.; MARSCHIK, P. B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 7, p. 1275-1297, 2019

BOTTAN, G. P., DUARTE, C. N., DOS SANTOS SANTANA, J. R., MENDES, R. D. C. D., SCHMITZ, W. O. (2020). Analisar a alimentação de autistas por meio de revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 100448-100470

CARREIRO, D. M. (2018). Abordagem nutricional na prevenção e tratamento do autismo. *Metha.*

CHENGZHONG, Wang et al. **Fatores Pré-Natais, Perinatais e Pós-Natais Associados ao Autismo: Uma Meta-análise.** *Journals Medicine*, May 2017, Disponível em: <Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados... :Medicina (lww.com)> Acesso em: 25 Jun 2023.

CHIDAMBARAM, S. B.; TULADHAR, S.; BHAT, A.; MAHALAKSHMI, A. M.; RAY, B.; ESSA, M. M.; BISHIR, M.; BOLLA, S. R.; NANJAIAH, N. D.; GUILLEMIN, G. J.; QORONFLEH, M. W. *Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. Advances in Neurobiology*, v. 24, p. 587-600, 2020.

COWAN, M.; PETRI, W. A., Jr. *Microglia: Immune Regulators of Neurodevelopment. Frontiers in immunology*, v. 9, 2018.

CRESPI, B. J. *The hallmarks of autism. Front Psychiatry*, 2022

CRESTANI, J. *Riscos Ambientais: quais são, como podem impactar e sua empresa e como se prevenir?.* **Mutuus Seguros**, Canoas-RS, 02 Fev. 2022. Disponível em: <Riscos Ambientais: O que são, 5 tipos e como se prevenir deles (mutuus.net)>. Acesso em: 30 Abr. 2023.

CRYAN, J. F. et al. "The Microbiota-Gut-Brain Axis". *Physiological Reviews*. v. 4, p. 10 1877-2013,2019.

CRYAN, J. F., et al. (2019). *The microbiota-gut-brainaxis. PhysiolRev*; 99 (4): 1877-2013

CRUMP, Casey et al. **Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism.** *Pediatrics*, vol. 148, no. 3, 11 Ago. 2021, p. e2020032300, Disponível em: <PREMATURIDADE OU TERMO PRECOCE E RISCO DE AUTISMO - PMC (nih.gov)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

DE OLIVEIRA MARIANO, Ana Carolina et al. **Autismo e as desordens gastrointestinais.** *Arquivos do MUDI*, v. 23, n. 3, p. 387-398, 2019.

DE OLIVEIRA TONINI, Ingrid Gabriela; VAZ, Diana Souza Santos; MAZUR, Caryna Eurich. **Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e499974303-e499974303, 2020.

DERBYSHIRE, Emma and Rima OBEID. **Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days.** *Nutrients*, vol. 12, no. 6, 10 June 2020, p. 1731, Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061731>.

Dias PAR, Martins ER, Guazzelli JI, Póvoa k CC, Silva LM B, Araújo LB, et al. **Influência de sintomas gastrointestinais na qualidade de vida em crianças portadoras do Transtorno do Espectro Autista.** *Rev Eletr Acer Saúde.* 2021; 13(3): e6582. doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e6582.2021>.

DIAS, E. C. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática. *Revista Cuidarte, Minas Gerais*, v. 9, n.1, p.1-16, 2018

DO CARMO CUPERTINO, Marli et al. **Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro.** ABCS Health Sciences, v. 44, n. 2, 2019

Duarte, C. P., & Hora, C. L. (2018) da. Intervenção comportamental para problemas relacionados à alimentação. In: Duarte, C. P., Silva, L. C., & Velloso, R. L. (2018) Estratégias da análise do comportamento aplicada para pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo. Memnon, 311-329.

Essa, M. M. (2020); Qoronfleh, M. W. (ed.) *Advances in Neurobiology*. Berlin: Springer

Faria, L. C. M., Santos, A. C. F., & Vieira, K. H. (2021). Avaliação dos hábitos alimentares de crianças com o Transtorno do Espectro Autista (TEA): um estudo de caso. *Bionorte*, 10(2), 149-154

FETISSOV, S. O.; AVERINA, O. V.; DANILENKO, V. N. *Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder.* **Nutrition**, v. 61, p. 43–48, 2019.

GIRAUT, J. B., PIVEN, J. *The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood.* **Neuroimaging Clin N Am**, v.30, n. 1, 2020.

GOMES, Patrícia Carneiro; DA COSTA MAYNARD, Dayanne. **Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa.** *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 9, n. 8, 2020.

HAYES, J.; FORD, T.; McCABE, R.; RUSSELL, G. *Autism diagnosis as a social process.* **Autism: the international journal of research and practice**, v. 26, n. 2, 2022.

HOSSEINI, S. A.; MOLLA, M. *Asperger Syndrome.* **StatPearls Publishing**, 2023.

Hughes, H. K., & Rose, D. (2018). Ashwood, P. *The Gut Microbiota andDysbiosis in Autism Spectrum disorders.* *Current Neurology and Neuroscience Reports* Davis, (18), 81.

ILLIANO, P. et al. *The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease.* The FEBS journal vol. 287,5 (2020): 833-855. doi:10.1111/febs.15217

JÚNIOR, Francisco P. “Análise Identifica os 102 Genes mais Importantes para o Autismo.” *TISMOO*, 30 Jan. 2020. Disponível em: <Análise identifica os 102 genes mais importantes para o autismo - Tismoo> Acesso em: 11 Mai. 2023.

JUTLA, A.; FOSS-FEIG, V. J. *Autism spectrum disorder and schizophrenia: an updated conceptual review.* **Autism Research**, v. 15, n. 3, 2022.

KATTAB, Azhar et al. “Risk Factors Diagnosis Prognosis and Treatment of Autism”. *Frontiers in Biocience*. Qatar, Vol. 25, no. 9, 2020, pp. 1682-1717, <https://doi.org/10.2741/4873>.

KAWANO, S.; BABA, M.; FUKUSHIMA, H.; MIURA, D.; HASHIMOTO, H.; NAKAZAWA, T. Autism-associated ANK2 regulates embryonic neurodevelopment. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 605, p 45–50, 2022.

KERCHES, Deborah. “Síndrome do X Frágil e Autismo”. *BLOG Dra. Deborah Kerches Neuropediatria*, 27 May. 2020. Disponível em: < Síndrome do X Frágil e autismo - Dra. Deborah Kerches (dradeborahkerches.com.br)> . Acesso em: 05 May. 2023.

KONKEL, Lindsey. All in the Family: What Multigenerational Cohorts Are Revealling about Potential Environmental Impacts oh Neurodeselopment, Nova Jersey, v. 127, n. 7, p. 1-6. Jul. 2019.

L. BERG, Elizabeth *et al.* Jornal de Transtornos do Neurodesenvolvimento: Resultados Translacionais Relevantes para Distúrbios do Neurodesenvolvimento após Exposição Precoce de Ratos ao Clorpirifós. **SPRINGER NATURE: Bio Med Central Ltd unless otherwise stated. Part of Springer Nature**, 16 Dez. 2020. Disponível em; <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-020-09342-1#citeas> . Acesso em: 30 abr. 2023.

Lázaro CP, Siquara GM, Pondé MP. **Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista: estudo de validação**. J Bras Psiq. 2019; 68(4): 191-199. doi: <https://doi.org/10.1590/0047-208500000246>.

LEFTER, R.; CIOBICA, A.; TIMOFTE, D.; STANCIU, C.; TRIFAN, A. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. **Medicina (Lithuania)**, v. 56, n. 1, 2020.

LI, Q.; ZHOU, J. M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. **Neuroscience**, v. 324, p. 131–139, 2016.

LI, W.; POZZO-MILLER, L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. **J Neurosci Res.** v. 98, n. 11, 2020.

Lima, G. B. F. (2018). A Influência Da Nutrição Em Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista.

MACIEL, Erika A. F., et al. **“Alterações Epigenéticas no Transtorno do Espectro Autista: Revisão Integrativa de Literatura.”** *ResearchGate, Society and Development*, 2021, Disponível em: < (PDF) Alterações epigenéticas no transtorno do espectro autista: revisão integrativa de literatura (researchgate.net)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

MAGAGNIN, Tayná et al. **Aspectos alimentares e nutricionais de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista**. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 31, 2021.

MASINI, E. *et al.* An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. **Int J Mol Sci.** v. 21, n. 21, 2020.

MATSUZAKI, Hideo, and FUKUNAGA, Kohji. “Editorial: Evironmental Risk Factors in Autismo Spectrum Disorder.” *Frontiers in Psychiatry*, 23 Aug. 2022. Disponível em: < Fronteiras | Editorial: Fatores de risco ambientais no transtorno do espectro autista (frontiersin.org)> . Acesso em: 03 Mai. 2023.

MONTEIRO, M. A. *et al.* Autism Spectrum Disorder: a systematic review about nutritional interventions. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 020.

MOON, S. J. et al. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 61, n. 9, 2019.

Moura, G. V., da Silva, R. R., & Landim, L. A. D. S. R. (2021). Seletividade Alimentar Voltada Para Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista (TEA): Uma Revisão Da Literatura. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, 4(1), 14-19.

NEWSCHAFFER, Craing J., et al. **The Association Between Parental Age and Autism-Related Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism.** *Autism Research*, vol. 13, no. 6, 21 Apr. 2020, pp. 998-1010, Disponível em: < A Associação entre a Idade dos Pais e os Resultados Relacionados ao Autismo em Crianças com Alto Risco Familiar para Autismo - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 25, Jun. 2023.

Nesi, A. G., Franco, R. M., & Capel, M. M. L. (2020). A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Brazilian Journal of Development*, 6(8), 63306-63326. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15856>

Pignatari, Graciela. “Autismo X Genética.” *Canal Autismo*, 20 Mar. 2019. Disponível em: < Autismo x genética - Canal Autismo> Acesso em: 11 Mai. 2023.

QUEIROZ, E. de M. F. **Desincubando o autismo: elaboração e validação de jogo didático com uma proposta inclusiva.** Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais). Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2019.

REDAÇÃO. “Autismo é Causado por Fatores Genéticos e Ambientais, explica APAE. UNISATC, 03 Abr. 2023, Disponível em: <Autismo é causado por fatores genéticos e ambientais, explica Apae - UNISATC>. Acesso em: 03 mai. 2023.

REDAÇÃO, Acessoria de Imprensa SACT. “Autismo é Causado por Fatores Genéticos e Ambientais, explica APAE. UNISATC, 03 Abr. 2023, Disponível em: <Autismo é causado por fatores genéticos e ambientais, explica Apae - UNISATC>. Acesso em: 03 Mai. 2023.

REIS, A. C. et al. **Signs and symptoms suggestive of intestinal dysbiosis in the brazilian population: a literature review.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e56111932094, 2022. Picos, Brasil.

REICHENBERG, Abraham et al. **Risk and Protective Factors for Mental Disorders Beyond Genetics: An Evidence-Based Atlas.** *World Psychiatry*, vol. 20, no. 3,9 Set. 2021, pp. 417-436, Disponível em: <Fatores de risco e proteção para transtornos mentais além da genética: um atlas baseado em evidências - PMC (nih.gov)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

Riccio P, Rossano R. **Undigested Food and Gut Microbiota May Cooperate in the Pathogenesis of Neuroinflammatory Diseases: A Matter of Barriers and a Proposal on the Origin of Organ Specificity.** *Nutrients*. 2019. Basel, Suíça

RISTORI, M. V.; QUAGLIARIELLO, A.; REDDEL, S.; IANIRO, G.; VICARI, S.; GASBARRINI, A.; PUTIGNANI, L. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 1– 21, 2019

RISTORI, Maria Vittoria et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2812, 2019

RITZ, B. et al. Air pollution and Autism in Denmark. **Environ Epidemiol**, V. 2, N. 4, 2018.

ROSEN, N. E. et al. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. **J Autism Dev Disord**, v. 51, n. 12, 2021.

ROSSIGNOL, Daniel A., et al. "Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder." **Molecular Diagnosis & Therapy**, vol. 22, no. 5, July 2018, pp. 571-593. Disponível em: <Características Clínicas e Moleculares da Disfunção Mitocondrial no Transtorno do Espectro Autista - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 15 Mai. 2023.

Rothschild,D. et ao. (2018) O ambiente domina a genética do hospedeiro na formação da microbiota intestinal humana 555, 210 – 215.

RUSSO, Fabiele. "Saiba Mais Sobre a Síndrome de Rett e sua Relação com Autismo." **Neuro+Conecta**, 14 nov. 2018. Disponível em: <Saiba mais sobre a Síndrome de Rett e sua relação com autismo (neuroconecta.com.br)> . Acesso em: 10 mai. 2023.

SAAD, A.K. et al. Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities. **Pharmaceuticals** (Basel), v. 15, n. 5, 2022.

SACRAMENTO, M. J. S. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas”**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SANCTUARY, Megan R. et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PLoS one**, v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019

Savioli, Gisela. **Intestino - Onde tudo começa e não onde tudo termina: Tudo o que você precisa saber sobre a saúde da microbiota intestinal para ter uma vida saudável e mais feliz**. 1ª edição. São Paulo, SP: Academia, 2021.

SEDIAS, Sheila. **Parto Prematuro: Sinais, Causas e Possíveis Complicações**. *Tua saúde*, Jun. 2021. Disponível em: <Parto prematuro: sinais, causas e possíveis complicações (tuasaude.com)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

SCHULTZ, Maria Luiza. "Autismo e Esclerose Tuberosa: Entenda a relação entre as duas Condições." **Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE**, 11 abr. 2023, Disponível em: < Autismo e esclerose tuberosa: entenda a relação entre as duas condições (apaecuritiba.org.br)> . Acesso em: 05 mai. 2023.

SILVA, Franciane. "Síndrome de Tourette: 10 Informações Importantes." **Interhelp Internação**. Blog, 20 Fev. 2022, Disponível em: < Síndrome de tourette: 10 informações importantes - Interhelp Internação | Blog (interhelpinternacao.com.br)> . Acesso em: 05 mai. 2023.

SILVA, J. C. L. et al. **Microbiota intestinal e Sistema nervoso central: explorando o eixo cérebro e intestino**. Revista Neurociências, v. 30, p. 1-29, 2022.

SILVA, A. C. S., et al. **VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS**. **Psicologia & Sociedade**, vol. 30, no. 0, 13 Dez. 2018, Disponível em: <SciELO - Brasil - VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS>, Acesso em: 24 Jun. 2023.

SRIKANTHA, P.; HASAN MOHAJERI, M. The possible role of the microbiota-gutbrain-axis in autism spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 14–19, 2019.

STOCKLER, Ingrid and WERNECK, Tatyanne. “O que são Riscos Biológicos na SST e Como Preveni-los?”. *IUS Natura*, 19 nov. 2018. Disponível em: <O que são riscos biológicos na SST e como preveni-los? (iusnatura.com.br)>. Acesso em: 04 mai. 2023.

STYLES, M.; ALSHARSHANI, D.; SAMARA, M.; ALSHARSHANI, M.; KHATTAB, A.; QORONFLEH, M. W.; AL-DEWIK, N. I. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, n. 25, n. 9, 2020.

SOUZA, Ana Paula Lemes. **Violência Intrafamiliar: Seus Impactos na Vida das Crianças e Adolescentes**. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 25 Mai. 2021. Disponível em: <:Violência intrafamiliar: seus impactos na vida das crianças e adolescentes (pucgoias.edu.br)> Acesso em: 24 de Jun. 2023.

THAPAR, A., RUTTER, M. Genetic Advances in Autism. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 51, n. 12, p. 4321–4332, 2021.

TONINI, Cláudia, et al. “Loss of Mevalonate/Cholesterol Homeostasis in the Brain: A Focus on Autism Spectrum Disorder and Rett Syndrome.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 13, 1 jan. 2019, p. 3317. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284522/> . Acesso em: 10 mai. 2023.

TRAEBERT, Jeferson, et al. “Descrição Metodológica e Resultados Preliminares de Um Estudo de Coorte Sobre Influência dos Primeiros 1.000 Dias de Vida na Saúde Futura das Crianças.” *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 31 Jan. 2018, p.1-10. Scielo Acadêmico, Disponível em: <SciELO - Brasil - Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health> . Acesso em: 01 Mai. 2023.

UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. “Desenvolvimento Infantil.” **News.un.org**, s.d, Disponível em: <Desenvolvimento Infantil (unicef.org)> . Acesso em: 01 mai. 2023.

UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. “Mudança Climática Põe Em risco 1 Bilhão de Crianças No Mundo. ONU News. **News.un.org**, 20 Ago. 2021, Disponível em: Mudança climática põe em risco 1 bilhão de crianças no mundo | ONU News . Acessado em: 30 abr. 2023.

WIEBE, A. et al. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. **Clin Psychol Rev**, 2022.

YANG, Q., TIAN, J., & BO YANG, B. (2018). **Towards a better understanding of the gut-brain axis in autism spectrum disorders**: a systematic review. *World journal of gastroenterology*, 24(14), 1562–1573. doi: 10.3748/wjg. v24.i14.1562

ZHAO, H.; MAO, X.; ZHU, C.; ZOU, X.; PENG, F.; YANG, W.; LI, B.; LI, G.; GE, T.; CUI, R. GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 9, 2022.

## CAPÍTULO 7

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EVOLUÇÃO DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL NO EXTREMO SUL DO BRASIL

Data de submissão: 18/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

### Juliano Ricardo Barros

Acadêmico do Curso de Medicina  
Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),  
Canoas, RS, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0000-6520-6921>

### Eliane Fraga da Silveira

Universidade Luterana do Brasil, Mestrado  
em Promoção da Saúde, Desenvolvimento  
Humano e Sociedade (ULBRA), Canoas,  
RS, Brasil  
<https://orcid.org/0000-0002-0992-5136>

**RESUMO:** A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protista *Toxoplasma gondii*, considerada uma das infecções mais graves durante a gestação devido ao risco de aborto e comprometimento fetal. Este estudo objetivou descrever o perfil epidemiológico e clínico de gestantes diagnosticadas com toxoplasmose gestacional no Rio Grande do Sul entre 2019 e 2023. Os dados foram obtidos do DATASUS (Tabnet), e as variáveis analisadas incluíram faixa etária (anos), escolaridade, cor/raça autodeclarada, evolução do agravo e número de notificações por macrorregião de saúde. No período analisado, foram registradas 3.478 gestantes com

toxoplasmose gestacional, sendo o maior percentual de casos (24,9%) observado em 2022. A maioria das gestantes (78,6%) estava na faixa etária de 21 a 39 anos, com ensino fundamental ou médio (52,8%) e cor autodeclarada branca (75,3%). Observou-se maior prevalência de cura entre gestantes de 20 a 39 anos (78,9%). Entre as macrorregiões do Estado, a Metropolitana concentrou o maior percentual de notificações (42,2%). Cabe ao Ministério da Saúde estabelecer políticas e diretrizes que assegurem um pré-natal eficaz, com diagnóstico precoce e o tratamento adequado, bem como a capacitação dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado das gestantes ao longo do percurso assistencial.

**PALAVRAS-CHAVE:** Epidemiologia; Saúde Materna; Doenças Transmitidas por Alimentos e Água; Saúde Pública; Desfechos na Gravidez

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND  
EVOLUTION OF GESTACIONAL  
TOXOPLASMOSIS IN THE  
SOUTHERNMOST REGION OF  
BRAZIL

**ABSTRACT:** Toxoplasmosis is a zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma*

*gondii*, considered one of the most severe infections during pregnancy due to the risks of miscarriage and fetal complications. This study aimed to describe the epidemiological and clinical profile of pregnant women diagnosed with gestational toxoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil, between 2019 and 2023. Data were obtained from DATASUS (Tabnet), and the variables analyzed included age group (years), education level, self-reported race/ethnicity, disease outcome, and the number of notifications by health macro-region. During the study period, 3,478 cases of gestational toxoplasmosis were reported, with the highest percentage of cases (24.9%) recorded in 2022. Most of the pregnant women (78.6%) were aged between 21 and 39 years, had completed primary or secondary education (52.8%), and self-identified as white (75.3%). A higher prevalence of recovery was observed among women aged 20 to 39 years (78.9%). Among the state's health macro-regions, the Metropolitan region accounted for the highest percentage of notifications (42.2%). It is the responsibility of the Ministry of Health to establish policies and guidelines to ensure effective prenatal care, including early diagnosis, appropriate treatment, and proper training of healthcare professionals involved in the care of pregnant women throughout their healthcare journey.

**KEYWORDS:** Epidemiology; Maternal Health; Foodborne and Waterborne Diseases; Public Health; Pregnancy Outcomes

## 1 | INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pela espécie de protista identificada como *Toxoplasma gondii*. É uma das parasitoses mais comum que afeta os animais homeotérmicos, incluindo seres humanos (Capobiango *et al.*, 2016). A infecção pode ocorrer de diversas formas: pela ingestão de carnes ou alimentos crus contaminados, ingestão dos oocistos presentes nas fezes do gato ou em água contaminada (Brasil, 2010). No ciclo da toxoplasmose, os felídeos, especialmente os gatos domésticos, desempenham um papel importante na transmissão da doença, visto que são hospedeiros definitivos, pois nesses ocorre a reprodução sexuada do parasito, culminando com a formação de oocistos. As formas infectantes (oocistos) são eliminadas no meio ambiente através das fezes dos felídeos (Guimarães *et al.*, 2024; Souza *et al.*, 2022). Estes oocistos estão disponíveis para infectar o próximo vertebrado, que pode ser aves e mamíferos, incluindo o homem.

A toxoplasmose representa um problema de saúde pública em âmbito global, principalmente em sua forma congênita (Capobiango *et al.*, 2016), pois a infecção transplacentária pode provocar sérios danos ao feto (Souza *et al.*, 2024). A toxoplasmose congênita pode causar problemas neurológicos e oculares, incluindo retinocoroidite, hidrocefalia, calcificações cerebrais e até a morte (Soares *et al.*, 2012; Flores; Valentin, 2022). Os fatores de riscos associados a este agravo são: o perfil sociodemográfico da gestante como idade, etnia e escolaridade (Lima Filho *et al.*, 2023), o pré-natal inadequado e a educação da paciente (Moura *et al.*, 2018), o diagnóstico tardio, sobretudo no terceiro trimestre, e a falta de acompanhamento durante a gravidez (Righi *et al.*, 2021). A idade gestacional influencia na taxa de transmissão do *T. gondii*, com ocorrência entre 5% no

primeiro trimestre e 32% no terceiro trimestre (Li *et al.*, 2014).

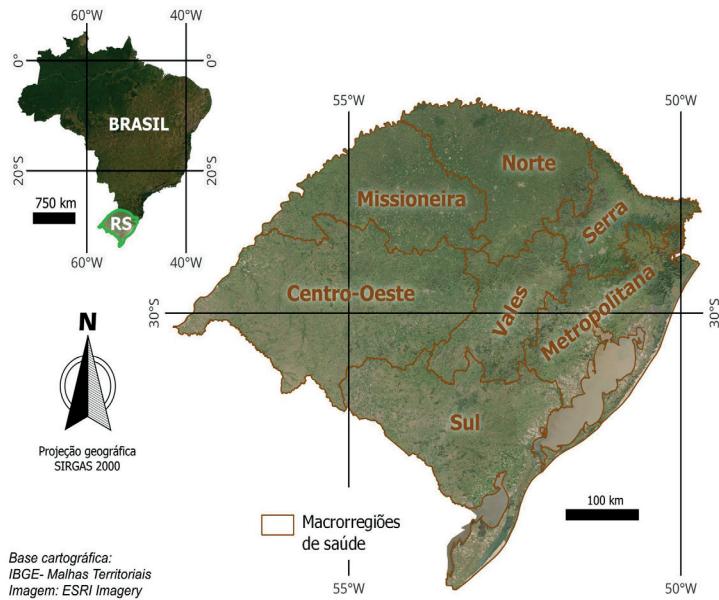
A taxa de incidência da toxoplasmose congênita no Brasil varia entre 40 e 100 casos por 100 mil nascidos vivos, sendo caracterizada por manifestações clínicas que incluem alterações oculares (como coriorretinite), neurológicas, sistêmicas (hepatomegalia, icterícia) e óbito fetal ou neonatal (Miranda *et al.*, 2023). A incidência da toxoplasmose na gestação, assim como a incidência da infecção congênita, apresenta variações no País. Um estudo realizado com 58 mães e seus respectivos filhos em Minas Gerais, identificou que, ao nascer, a maioria das crianças (72,4%) era assintomática (Soares *et al.*, 2012). Resultado semelhante foi observado em São Paulo, onde uma pesquisa envolvendo 43 crianças infectadas por *T. gondii*, 88% apresentavam sintomas subclínicos ao nascimento (Sáfadi *et al.*, 2003). No Mato Grosso, a prevalência de toxoplasmose foi de 20,3% nas gestantes, entre 2018 e 2021. As mulheres infectadas eram de áreas urbanas com idade entre 20 e 30 anos, com ensino médio e renda familiar mensal inferior a dois salários-mínimos. A infecção foi associada a fatores como o consumo de carne malcozidas e contato frequente com gatos (Strang *et al.*, 2023). No Amazonas, foi registrado aumento no número de casos entre 2019 e 2022, e as notificações ocorreram em mulheres pardas com idade entre 20 e 39 anos no segundo trimestre de gravidez (Rosa *et al.*, 2024). Em Anápolis, GO, um estudo registrou prevalência de 0,44% para soropositividade IgM, com maior incidência em 2008 (0,80%) e menor em 2010 (0,28%), e a maioria dos casos ocorreu em mulheres pardas, entre 20 e 29 anos e gestantes do primeiro trimestre (Miranda *et al.*, 2023). No Rio Grande do Sul, um estudo realizado em Passo Fundo, registrou uma incidência de toxoplasmose congênita de 8 casos/10000 nascimentos. Esse estudo analisou amostras de sangue de cordão umbilical de 1.250 recém-nascidos (Mozzatto *et al.*, 2003). Em Porto Alegre, um estudo com 41.112 gestantes, registrou a taxa de prevalência de toxoplasmose aguda de 4,8/1000 mulheres e taxa de prevalência de toxoplasmose congênita no nascimento de 0,6/1000 recém-nascidos. Além disso, identificou que a taxa de transmissão vertical da toxoplasmose variou entre 20% e 50%. Isso de acordo com o momento da infecção e o tempo de gestação, sendo mais grave quando a infecção ocorre no primeiro trimestre (Varella *et al.*, 2009).

Os possíveis danos clínicos associados à toxoplasmose congênita incluem aborto, morte fetal, prematuridade, retardo de crescimento intrauterino e uma ampla gama de manifestações neonatais, como coriorretinite, convulsões, hidrocefalia e deficiência intelectual (Guimarães *et al.*, 2024). Além disso, outros desfechos incluem retinocoroidite, visão subnormal, distúrbios psicomotores e atrasos no desenvolvimento (Soares *et al.*, 2012). Embora muitos recém-nascidos infectados sejam assintomáticos ao nascimento, complicações podem surgir tarde, reforçando a importância do acompanhamento a longo prazo dessas crianças para detectar e tratar possíveis complicações de início tardio (Kravetz, 2005). O diagnóstico tardio e a ausência de tratamento adequado estão associados a taxas elevadas de transmissão vertical da infecção (Righi *et al.*, 2021).

O estudo da toxoplasmose gestacional no Rio Grande do Sul é importante para a saúde pública estadual. Essa condição apresenta riscos significativos à saúde materna e fetal, incluindo a transmissão vertical e seus potenciais efeitos para o feto. A vulnerabilidade das comunidades locais, amplificada por fatores socioeconômicos e ambientais característicos de cada região, reforça a necessidade de investigações epidemiológicas abrangentes. A identificação da prevalência da toxoplasmose gestacional no Estado é fundamental para subsidiar a formulação de políticas de saúde pública eficazes, abrangendo ações como programas de educação em saúde, estratégias de prevenção, triagem e tratamento adequado para gestantes. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo delinejar o perfil epidemiológico de gestantes diagnosticadas com toxoplasmose gestacional no Rio Grande do Sul entre 2019 e 2023, com vistas a contribuir para o planejamento e a implementação de ações futuras voltadas ao enfrentamento dessa antropozoonose.

## 2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal com abordagem quantitativa, referente ao número de casos notificados de toxoplasmose gestacional entre 2019 e 2023 no Rio Grande do Sul (Figura 1).



Para a obtenção dos dados, foi utilizada a plataforma do DATASUS (Tabnet) do Ministério da Saúde, especificamente na sessão de Doenças e Agravos de Notificação de 2007 do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN). As informações foram referentes às notificações nas macrorregiões do estado do Rio Grande do Sul. As variáveis

analisadas foram: faixa etária (anos), escolaridade e cor/raça autodeclarada e evolução do agravo.

Os dados foram tabulados utilizando o software Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2016) para analisar a evolução da doença por faixa etária, etnia e escolaridade para identificar, bem como as áreas com maior número de notificações. Este estudo baseou-se em dados secundários, sem identificação dos pacientes, dispensando, portanto, a necessidade de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa, conforme preconizado pela Resolução CNS nº 466/12.

### 3 | RESULTADOS

Entre 2019 e 2023, foram registradas 3.478 gestantes com toxoplasmose gestacional no estado do Rio Grande do Sul. O maior percentual foi observado em 2022, com 24,9% dos casos, enquanto 2023 apresentou uma redução no número de registros, correspondendo a 14,8% (Fig. 2).



Figura 2: Número de casos e percentual de gestantes com toxoplasmose gestacional entre 2019 e 2023 no Rio Grande do Sul.

Quanto à idade das gestantes com toxoplasmose, a maior parte das notificações durante o período analisado ocorreu em mulheres com idades entre 21 e 39 anos, representando 78,6% dos casos.

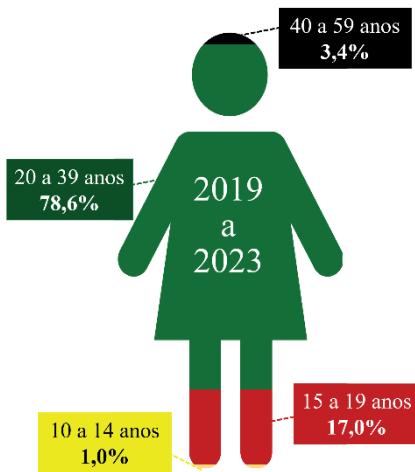


Figura 3: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional entre as faixas etárias no Rio Grande do Sul entre 2019 e 2023.

Ao longo dos cinco anos analisados, observou-se diferentes tendências por faixa etária: entre 10 e 14 anos, houve um aumento no percentual; entre 15 e 19 anos, o percentual permaneceu estável; entre 20 e 39 anos, verificou-se um declínio; e, para as gestantes mais velhas (40 a 59 anos), o percentual manteve-se constante (Fig. 4).

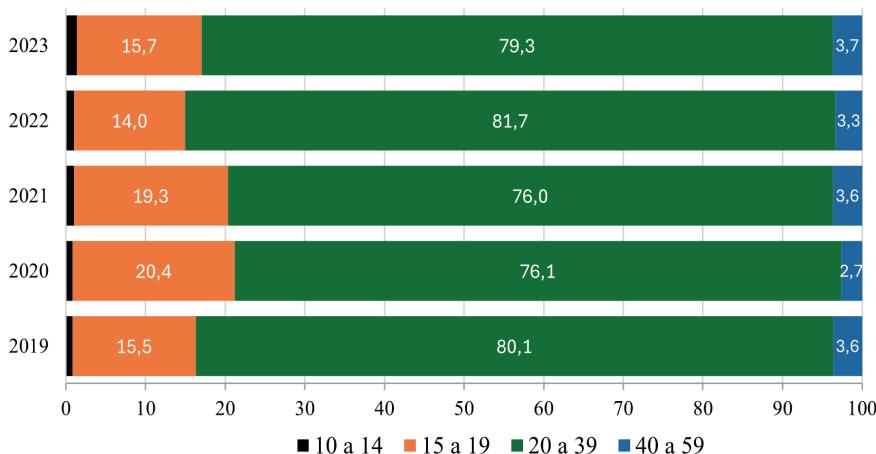


Figura 4: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional entre as faixas etárias no período entre 2019 e 2023 no Rio Grande do Sul.

Quanto à escolaridade, a maioria dos casos registrados no período analisado ocorreu entre mulheres com ensino fundamental e médio, correspondendo a 52,8% das gestantes com toxoplasmose. Entretanto, o percentual de dados incompletos para essa

variável no DATASUS foi de 41,7% (Fig. 5).

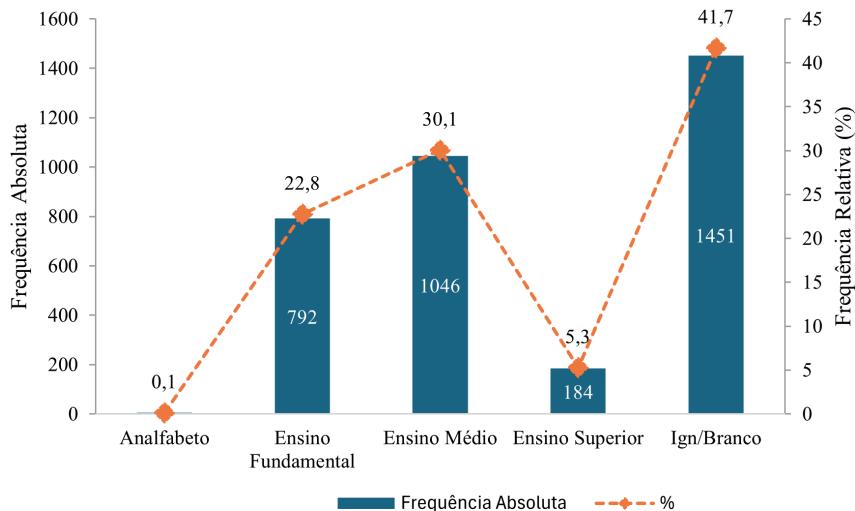


Figura 5: Percentual total das gestantes com toxoplasmose gestacional de acordo com a escolaridade no Rio Grande do Sul.

No período analisado, a maior proporção de gestantes com toxoplasmose possuía ensino médio, com o percentual mais elevado registrado em 2019 (40,0%). Entre as gestantes com ensino fundamental, o percentual variou de 19,0% (2013) a 25,0% (2020 e 2021). Já para as gestantes com ensino superior, os percentuais oscilaram entre 4,8% (2023) e 6,9% (2019) (Fig. 6).

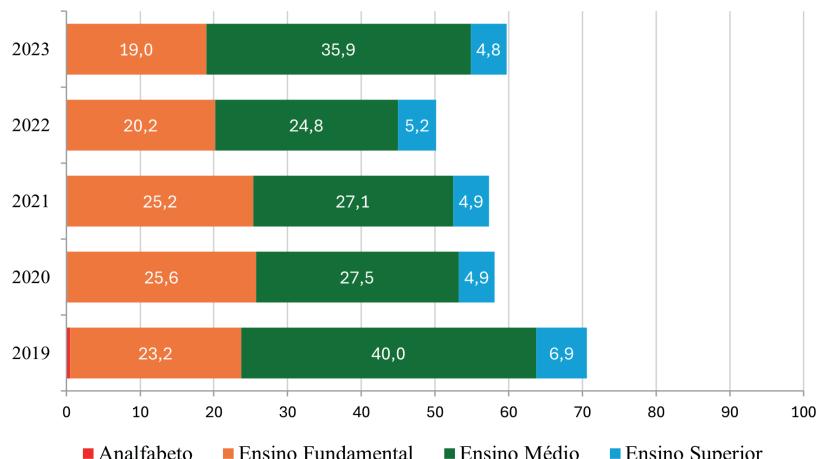


Figura 6: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional de acordo com a escolaridade no período entre 2019 e 2023 no Rio Grande do Sul.

Quanto à cor autodeclarada, 75,33% das gestantes com toxoplasmose se identificaram como brancas; 9,66% como amarelas e pretas com 6,73%. Contudo, o percentual de dados incompletos para essa variável foi de 7,07%, ou seja, são mulheres sem a identificação de cor ou etnia (Fig. 7).

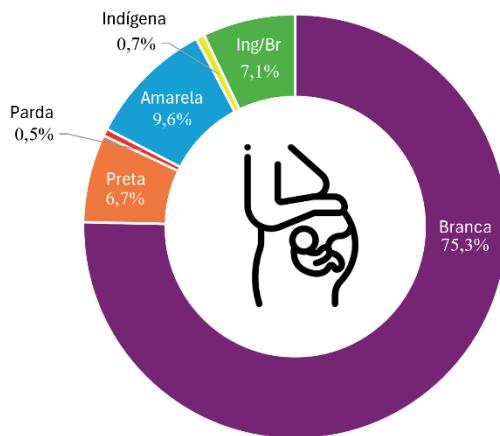


Figura 7: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional de acordo com a cor autodeclarada no DATASUS para o Rio Grande do Sul.

Sobre a evolução da toxoplasmose congênita, constatou-se que a prevalência de cura foi maior entre gestantes com idade entre 20 e 39 anos (78,9%). No entanto, nesta mesma faixa etária, observou-se também uma maior prevalência de óbitos (83,3%). É importante destacar que, na faixa etária de 15 a 19 anos, as taxas de cura e óbito apresentaram prevalências semelhantes. A análise da variável “ignorados e brancos” (Ign/Br) em relação à evolução da doença revelou um número expressivo de 2.346 casos para um total amostral de 3.955 indivíduos, correspondendo a 59,3% das notificações (Fig. 8).

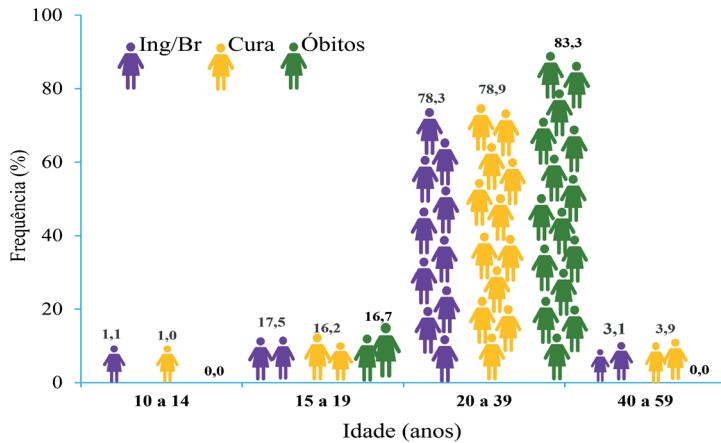


Figura 7: Percentual da prevalência de cura das gestantes com toxoplasmose gestacional de acordo com o DATASUS para o Rio Grande do Sul.

Na análise das macrorregiões do estado RS, observou-se que a frequência total de casos de toxoplasmose gestacional, a região Metropolitana concentrou o maior percentual (42,2%) (Fig. 8).

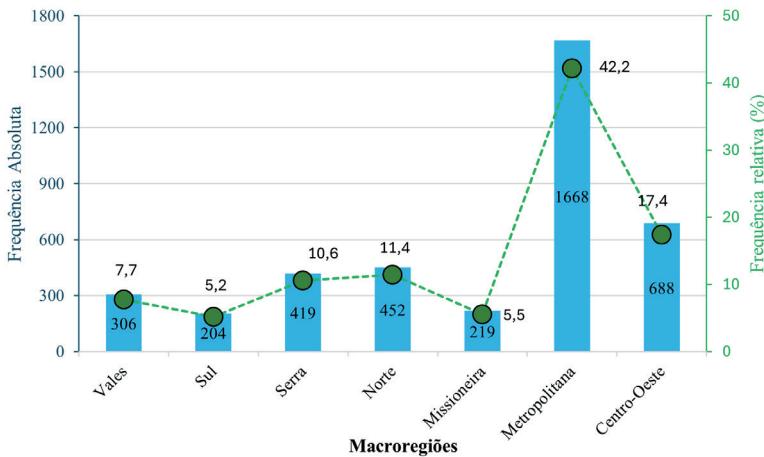


Figura 8: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional entre as macrorregiões do Rio Grande do Sul.

Ao analisar o período e as macrorregiões do Rio Grande do Sul, verificou-se que Vales, Sul, Serra, Norte e Missioneira apresentaram as menores prevalências, variando entre 4,5% (Missioneira) e 12,7% (Serra) ao longo dos anos. Destacaram-se duas macrorregiões com as maiores prevalências: Centro-Oeste, atingindo 29,7% em 2019, e a

Metropolitana com 51,3% em 2022 (Fig. 9).

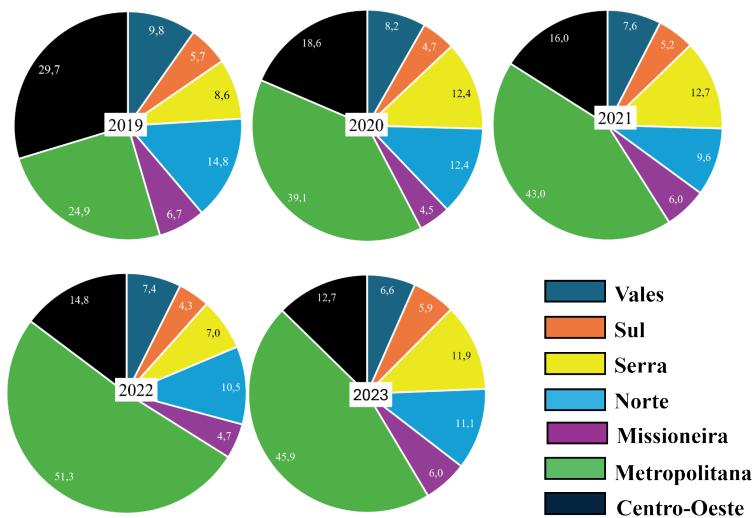


Figura 9: Percentual das gestantes com toxoplasmose gestacional nas macrorregiões no período de 2019 a 2023 no Rio Grande do Sul.

## 4 | DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico e evolução da toxoplasmose gestacional no estado do RS entre 2019 e 2023, a pesquisa se justifica pela alta prevalência da doença em gestantes, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil (Rostami *et al.*, 2020). A faixa etária de maior frequência de notificação foi entre 20 e 39 anos, o que é consistente com a literatura (Saab *et al.*, 2020). Indicando que a toxoplasmose é mais comum em mulheres em idade reprodutiva, podendo estar relacionado a fatores biológicos, comportamentais e socioeconômicos específicos dessa faixa etária (Sousa *et al.*, 2022). Gestantes com ensino fundamental e médio foram mais notificadas, o que pode indicar que baixa escolaridade pode influenciar na prevalência da toxoplasmose gestacional (Souza *et al.*, 2022). Essa relação pode sugerir que as mulheres têm acesso limitado a informações sobre prevenção ou enfrentam restrições quanto a recursos para cuidados de saúde adequados na gravidez. No entanto, um estudo realizado com 355 gestantes no Brasil, utilizando questionários, indicou que não houve diferença significativa nos escores de conhecimento entre gestantes com diferentes níveis de escolaridade (Soares *et al.*, 2012). Entretanto, Machado *et al.* (2018) registraram que o nível de escolaridade e a falta de informação sobre prevenção são fatores que influenciam a prevalência da toxoplasmose. É importante considerar esses dados para orientar intervenções e futuras políticas públicas de saúde direcionadas ao nível de ensino fundamental e médio, visto que o conhecimento em saúde é apontado como um fator para

a prevenção dessa doença (Soares *et al.*, 2012).

Um fator limitante na análise é a incompletude das informações ao longo do período estudado, o que pode comprometer a precisão da estimativa. Embora os estudos que relacionam a raça como fator determinante para a toxoplasmose gestacional sejam escassos e limitados. Nesta pesquisa o RS registrou a maior frequência de casos entre pessoas autodeclaradas brancas, refletindo a composição racial predominante no estado do Rio Grande do Sul (Mello *et al.*, 2022). As formas de transmissão da toxoplasmose podem ocorrer por meio de alimentos ou água contaminada, entretanto, os fatores comportamentais e socioeconômicos tendem a exercer maior influência do que os fatores genéticos. Práticas como a lavagem adequada e o cozimento adequado dos alimentos, bem como o tratamento da água fornecida à população, desempenham um papel crucial na prevenção da doença (Djurković-Djaković *et al.*, 2019).

A prevalência baixa da letalidade neste estudo é corroborada por outros estudos registrados na literatura global atual sobre a toxoplasmose congênita. Estudo retrospectivo realizado em um hospital da Tanzânia em 2019 registrou, ao longo de 10 anos, padrões de mortalidade dessa doença, cujos resultados demonstraram apenas 0,08% do total de mortes registradas (Mboera *et al.*, 2019). A toxoplasmose gestacional geralmente resulta em doença leve, na maioria das vezes, em indivíduos saudáveis (Huang *et al.*, 2022). Além disso, a incompletude dos dados na variável evolução da doença pode subestimar os valores encontrados.

As macrorregiões Metropolitana e Centro-Oeste apresentaram o maior número de notificações de toxoplasmose. Nesse contexto, considera-se a água como um possível principal veículo de disseminação da doença entre gestantes nessas áreas, seguido pelo consumo de carne ou verduras/frutas contaminadas. Essa hipótese é corroborada por estudo conduzido após o surto registrado no município de Santa Maria em 2018 (Dalmonte, 2021). Outro fator associado à maior prevalência nessas macrorregiões é o elevado nível populacional presente nas mesmas, o que pode aumentar a probabilidade de exposição e infecção (IBGE, 2022).

Como limitação deste estudo, destaca-se a restrição imposta pela plataforma DATASUS quanto ao período analisado, devido à ausência de dados sobre toxoplasmose gestacional em outros anos. Além disso, observou-se a incompletude das informações nas variáveis analisadas. Esses fatores evidenciam a necessidade de um acompanhamento mais preciso dessa doença, aliado a iniciativas voltadas à educação para a prevenção, especialmente em nível escolar, e à garantia de tratamento adequado nos diferentes municípios do RS. É igualmente fundamental promover a disseminação de informações sobre as formas de transmissão do parasito entre gestantes, bem como incentivar a realização de estudos adicionais na área. Esses esforços são essenciais para o manejo eficaz e assertivo da toxoplasmose, particularmente da toxoplasmose gestacional, considerando os potenciais efeitos adversos graves que essa condição pode acarretar para as futuras gerações.

## 5 | CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou esclarecer sobre os riscos associados à infecção pelo *T. gondii* em mulheres grávidas e buscou destacar os possíveis fatores relacionados ao acometimento da toxoplasmose gestacional em mulheres na região do extremo sul do Brasil, através de dados epidemiológicos coletados em plataforma de amplo acesso à população (DATASUS). Salienta-se que, com ações de saúde e educação focadas nas faixas etárias de maior acometimento, assim como no nível de escolaridade das gestantes, a tendência é de minimização de danos oriundos da infecção pela antropozoonose. Embora a doença apresente uma grande prevalência de cura, é necessário maior divulgação e notificação deste agravio, visto que o trabalho identificou a incompletude das informações quanto a algumas informações, o que pode gerar falsas informações das ocorrências da doença, sendo necessário atualizar, cada vez mais, os bancos de dados de doenças e agravos. No caso da toxoplasmose, é necessário maiores estudos quanto ao perfil epidemiológico do agravio para estabelecer referencial teórico mais robusto e identificar as populações e as regiões críticas. Por fim, vale ressaltar que a maior divulgação de informação dos serviços de saúde em relação à toxoplasmose pode influenciar em mudanças comportamentais da população, o que, a longo prazo, geraria benefícios na qualidade de vida de mulheres e dos futuros bebês, visto que atenuariam os fatores de risco, como a ingestão inadequada de alimentos e o consumo de água não tratada, os quais representam as principais fontes de contaminação.

## REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso.** 8<sup>a</sup> ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; p.444, 2010 (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/doencas-diarreicas-agudas/doencas-infecciosas-e-parasitarias\\_guia-de-bolso.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/doencas-diarreicas-agudas/doencas-infecciosas-e-parasitarias_guia-de-bolso.pdf/view) . Acesso em 9 nov.2024.

Capobiango, JD et al. **Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 187-194, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-4974201600100020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/ress/a/RhnfWJLnLtvMtx8W9NPMHJ/abstract/?lang=pt> Acesso em: 12 de julho de 2024.

Dalmonte, LC. **Enfrentamento do surto de toxoplasmose em Santa Maria/RS no ano de 2018.** Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 2, n. 1, p. 12-12, 2021. DOI:10.51161/rems/69 Disponível em:[https://www.researchgate.net/publication/350285678\\_ENFRENTAMENTO\\_DO\\_SURTO\\_DE\\_TOXOPLASMOSE\\_EM\\_SANTA\\_MARIARS\\_NO\\_ANO\\_DE\\_2018](https://www.researchgate.net/publication/350285678_ENFRENTAMENTO_DO_SURTO_DE_TOXOPLASMOSE_EM_SANTA_MARIARS_NO_ANO_DE_2018) Acesso em: 12 jul. 2024.

Djurković-Djaković O; Dupouy-Camet J; Van der Giessen J; Dubey JP. **Toxoplasmosis: overview from a one health perspective.** Food Waterborne Parasitol, v. 15, p. e00054, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00054> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405676619300101?via%3Dihub> Acesso em 22 Nov. 2024

Flores, JLA; Valentin, YRC. **Transmisión vertical de Toxoplasma gondii asociado a la edad gestacional.** Bol. malariol. salud ambient. 2022; v. 62, n. 6: p. 1219-1226, 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/04/1427360/622-1797-1-pb.pdf>. Acesso em 22 nov. 2024

Guimarães, A et al. **Métodos diagnósticos de Toxoplasmose Congênita: revisão de literatura.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 3, p. 1446-1455, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1446-1455> Disponível em: <https://bjlhs.emnuvens.com.br/bjlhs/article/view/1682> Acesso em 12 jul. 2024

Huang, J et al. **The association between Toxoplasma infection and mortality: the NHANES epidemiologic follow-up study.** Parasites & Vectors, v. 15, n. 1, p. 284, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05398-1> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933421/> . Acesso em 12 jul. 2024.

IBGE. Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia. **Censo Demográfico 2022.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> Acesso em: 20 jun. 2024.

Kravetz, JD; Federman, DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology.** v. 13, n. 3, p. 161-165, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/10647440500068305> . Acesso em 22 nov. 2024. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/10647440500068305> . Acesso em 22 nov. 2024

Li XL; Wei HX; Zhang; H, Peng; HJ, Lindsay, DS. **Uma meta-análise sobre riscos de resultados adversos na gravidez na infecção por Toxoplasma gondii.** PLoS ONE. v. 9, n. 5: p.e97775, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097775> Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097775> Acesso em 22 nov. 2024

Lima Filho, CA et al. **Perfil epidemiológico da toxoplasmose adquirida na gestação e congênita no período de 2019 a 2021 na região de saúde de Pernambuco.** Revista Eletrônica Acervo Saúde; v.23, n.5: p. e11828, 2023 DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e11828.2023> Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11828> Acesso em 22 nov. 2024

Machado, ER et al. **Toxoplasmosis Frequency in Pregnant Women Attending Regional Health Centers in the City of Samambaia of the Federal District, Brazil.** Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. v. 12, n. 3, p. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.12.002245> Disponível em: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.002245.pdf> Acesso em 22 nov. 2024

Mboera, LEG et al. **Mortality patterns of toxoplasmosis and its comorbidities in Tanzania: A 10-Year Retrospective Hospital-Based Survey.** Frontiers in Public Health, v. 7, n. 25, p. 1-7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00025> Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2019.00025/full> Acesso em: 12 jul. 2024.

Mello, CO et al. **Perfil epidemiológico da toxoplasmose em gestantes e soroprevalência nacional.** Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 51, n. 1, p. 71-88, 2022. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/966> Acesso em: 12 jul. 2024.

Miranda, CV et al. **Perfil epidemiológico da toxoplasmose em gestantes do município de Anápolis no período de 2008 a 2017.** Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 5, p. 20153-20171, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-063> Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62970> Acesso em: 5 dez. 2024.

Moura DS, Oliveira RCM, Matos-Rocha TJ. **Toxoplasmose gestacional: perfil epidemiológico e conhecimentos das gestantes atendidas na unidade básica de saúde de um município alagoano.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. v. 63, n. 2: p.69-76, 2018. DOI: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2018.63.2.69> Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/251> Acesso em 22 nov. 2024

Mozzatto, L; Procianoy, RS. **Incidência de toxoplasmose congênita no sul do Brasil: estudo prospectivo.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. v. 45, n. 3, p. 147–151, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000300006> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/S39MtxPGSZgdhNVTsxjcr/abstract/?lang=pt> Acesso em: 12 jul. 2024.

Righi, NC et al. **Perfil epidemiológico dos casos de toxoplasmose gestacional e congênita decorrentes do surto populacional.** Scientia Medica, v. 31, n. 1: p. e40108, 2021. DOI: <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2021.1.40108> Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/article/view/40108> Acesso em: 29 nov. 2024.

Rosa, HJV et al. **Perfil epidemiológico da toxoplasmose gestacional no estado do Amazonas: Toxoplasmose gestacional no Amazonas.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. v. 6, n. 1: p. 981–991, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p981-991> Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/1250> Acesso em: 29 nov. 2024.

Rostami, A et al. **Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis.** Clinical Microbiology and Infection, v. 26, n. 6: p. 673-683, 2020. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.008) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972316/> Acesso em: 12 jul. 2024.

Sáfadi MAP et al. **Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil.** Brazilian J Infect Dis. V 7, n. 5: p. 325-331, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702003000500007> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/DQSdCd8QMcryxFWtTHqW9jy/?lang=en> Acesso em 22 nov. 2024

Soares, JAS; Carvalho, SFG; Caldeira, AP. **Profile of pregnant women and children treated at a reference center for congenital toxoplasmosis in the northern state of Minas Gerais, Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v. 45, n. 1: p. 55-59, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100011> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/fZWbQsMR84bJVgd9rKtgLVD/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 22 nov. 2024

Sousa, M et al. **Perfil sorológico para toxoplasmose em mulheres na idade reprodutiva, Santa Cruz, Rio Grande do Norte: Serological profile of toxoplasmosis among women in reproductive age, Santa Cruz, Rio Grande do Norte.** Revista de Saúde Coletiva da UEFS. v. 12, n. 2, p. e7541, 2022. DOI: <https://doi.org/10.13102/rscdauefs.v12i2.7541> Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/1250> Acesso em: 11 dez. 2024. Acesso em 11 dez. 2024.

Souza, VO; Franco, ALMX; Silva, MC. **Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita.** BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista, v. 20, n. 220, p. 1–14, 2024. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2022.v19.37909> Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/37909> . Acesso em: 10 dez. 2024.

Strang, A et al. **Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil.** PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 17, n. 9, p. e0011544–e0011544, 2023. DOI: [10.1371/journal.pntd.0011544](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011544) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37773943/> . Acesso em: 12 jul. 2024.

Varella, IS et al. **Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, n. 2, p. 383–388, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200037> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/93vMsLdbQs9JdDCt4QpJ5hP/?format=pdf&lang=en> Acesso em 22 nov. 2024.

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Médicas e Biológicas com especialização na modalidade Médica em Análises Clínicas/Microbiologia pela Universidade do Estado de Mato Grosso e Universidade Cândido Mendes RJ, respectivamente (em andamento). É especialista em Genética Médica e Biologia Molecular. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás (UFG). Tem Pós-Doutorado em Genética Molecular com habilitação em Genética Médica e Aconselhamento Genético. O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde da UEG (2015), com concentração em Genômica, Proteômica e Bioinformática e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Possui ampla experiência nas áreas de Genética médica, humana e molecular, atuando principalmente com os seguintes temas: Genética Médica, Aconselhamento Genético, interpretação de painéis genéticos, Engenharia Genética e interação Patógeno-Hospedeiro. O Dr. Neto é Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde (CoNMSaúde) realizado anualmente desde 2016 no centro-oeste do país, além de atuar como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atualmente participa de dois conselhos editoriais e como revisor de cinco revistas científicas com abrangência internacional. Na linha da educação e formação de recursos humanos, em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão, atuando como Professor Doutor de Habilidades Profissionais: Bioestatística Médica e Metodologia de Pesquisa e Tutoria: Abrangência das Ações de Saúde (SUS e Epidemiologia), Mecanismos de Agressão e Defesa (Patologia, Imunologia, Microbiologia e Parasitologia), Funções Biológicas (Fisiologia Humana), Metabolismo (Bioquímica Médica), Concepção e Formação do Ser Humano (Embriologia Clínica), Introdução ao Estudo da Medicina na Faculdade de Medicina Alfredo Nasser, UniAnhanguera, Associação de Educação e Cultura de Goiânia – Faculdade Padrão, Universidade Estadual de Goiás e Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Como docente junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás desenvolve pesquisas aprovadas junto ao CNPq. Palestrante nacional e internacional o doutor conta com diversos projetos de pesquisa, 174 livros organizados, 37 produções técnicas, uma patente nacional, 15 premiações e 51

capítulos de livros. Na Pós-graduação Lato Senso implementou e foi coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos, e atualmente coordena a especialização em Genética Médica, diagnóstico clínico e prescrição assim como a especialização em Medicina Personalizada aplicada no Instituto de Ensino em Saúde e Educação. Na área clínica o doutor tem atuado no campo da Medicina de precisão e aconselhamento genético, desenvolvendo estudos relativos à área com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**A**

Abstinência alcoólica 35, 36, 37, 39, 40, 43, 45  
Aspergillus 19

**C**

Câncer colorretal 21, 22, 25, 26, 28, 32  
Cirurgia colorretal 21, 25, 26, 28, 29  
Contraceptive Agents 2  
Córnea 19

**E**

Eixo intestino cérebro 47, 55  
Emergências Oftalmológicas 20

**F**

Farmacoterapia 36, 39, 43  
Fluoroscopia 21, 24, 25, 27, 29, 30, 31

**M**

Microbiota intestinal 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83

**O**

Oftalmologia 20, 23  
Oral contraceptives 1, 2, 3, 5

**S**

Síndrome de abstinência 35, 36, 37, 45

**T**

Terapia nutricional 47, 49  
Thrombosis 2, 3, 4, 5

**V**

Verde de indocianina 21, 22, 23, 25, 26, 29, 31, 32

# HORIZONTES EMERGENTES NA MEDICINA

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

# HORIZONTES EMERGENTES NA MEDICINA

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