



SAÚDE E REABILITAÇÃO

O PONTO DE EQUILÍBRIO

Roberto Paulo Correia de Araújo
organizador

V.1

Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas

Concebido por um grupo de professores coordenado pelo Professor Titular de Bioquímica, Roberto Paulo Correia de Araújo, o Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas tem como escopo de trabalho a formação de Mestres e Doutores visando a encontrar respostas ao desafio acadêmico interdisciplinar, sempre voltado para uma melhor compreensão dos processos moleculares e biológicos integrados em nível de sistemas.

Este Programa tem em destaque “o conhecimento básico das Ciências Morfológicas, Fisiológicas e Patológicas a serviço do conhecimento interdisciplinar da saúde sem perder de vista os distúrbios que comprometem a homeostasia. Visa a contribuir para o desenvolvimento de uma política de promoção e avanço da ciência capaz de gerar o saber renovado na busca pela excelência das práticas de cuidar e administrar”.

Ainda de acordo com o site deste Programa de Pós-graduação, destaca-se a evidência de que “este saber é construído a partir das atividades de pesquisa, ensino de graduação e de pós-graduação, extensão e prestação de serviços à comunidade. Nessa perspectiva, o processo de cuidar da saúde da coletividade resulta na preservação da qualidade da relação humana que se estabelece entre os indivíduos, famílias, grupos e comunidades, portanto, sempre voltado ao atendimento das necessidades universais e específicas, fundamentado na interdisciplinaridade da ciência, tecnologia, ética, bioética e biossegurança”.

Compatível com a Área de Concentração “Estudos Integrados dos Órgãos e Sistemas” o Programa oferece cinco Linhas de Pesquisa: “Processos biológicos dos órgãos e sistemas”, “Processos metabólicos e de defesa dos órgãos e sistemas”, “Biointervenção para promoção da saúde”, “Modulação dos órgãos e sistemas por agentes físicos, químicos e biológicos” e “Educação para a promoção da saúde”.

O perfil interdisciplinar assegurado pelo mestrado e doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas é estritamente coerente com a formação acadêmica diversificada do corpo docente que se materializa na heterogeneidade dos projetos de pesquisa. Certamente, este perfil se constitui na motivação maior pela demanda de pós-graduandos médicos, biólogos, biomédicos, farmacêuticos, odontólogos, nutricionistas, enfermeiros, médico-veterinários, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos. Para tanto, basta uma breve visita ao site <https://ppgorgsistem.ufba.br/>

SAÚDE E REABILITAÇÃO

O PONTO DE EQUILÍBRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

João Carlos Salles Pires da Silva

Vice Reitor

Paulo Cesar Miguez de Oliveira

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Diretor

Roberto Paulo Correia de Araújo

Vice Diretor

Roberto José Meyer Nascimento

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Coordenador

Eduardo Pondé de Sena

Vice Coordenador

Crésio de Aragão Dantas Alves

PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador de Fomento

Antônio Almeida Lyrio Neto



EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Diretora

Flávia Goulart Mota Garcia Rosa

Conselho Editorial

Alberto Brum Novaes

Angelo Szaniecki Perret Serpa

Caiuby Alves da Costa

Charbel Niño El-Hani

Cleise Furtado Mendes

Evelina de Carvalho Sá Hoisel

Maria do Carmo Soares de Freitas

Maria Vidal de Negreiros Camargo

Apoio



ROBERTO PAULO CORREIA DE ARAÚJO

(Organizador)

**SAÚDE E
REABILITAÇÃO**

O PONTO DE EQUILÍBRIO

V.1

Salvador
EDUFBA
2022

2022, Roberto Paulo Correia de Araújo.
Direitos para esta edição cedidos à EDUFBA. Feito o depósito legal.
Grafia atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua
Portuguesa de 1990, em vigor no Brasil desde 2009.

Capa, Projeto Gráfico e Editoração
Rodrigo Oyarzábal Schlabit

Revisão e normalização
Nídia Maria Lienert Lubisco

Imagem da capa
Freepik.com

Imagens das Separatrizes
Imagens gentilmente cedidas pela Associação dos Pintores com a boca e os pés

Sistema de Bibliotecas SIBI/UFBA

S255 Saúde e reabilitação: o ponto de equilíbrio / Roberto Paulo Correia
de Araújo (Organizador). - Salvador: EDUFBA, 2022.
379 p. (v. 1)

ISBN: 978-65-5630-361-1

1. Reabilitação. 2. Pacientes - Reabilitação. 3. Transtorno de
stress pós-traumático - Reabilitação. 4. Idosos - Doenças -
Reabilitação. 5. Endodontia. 6. Atenção à saúde. I. Araújo, Roberto
Paulo Correia de. II. Título: o ponto de equilíbrio.

CDU - 616-03

Elaborada por Geovana Soares Lira CRB-5: BA-001975/O

Editora afiliada à



EDUFBA

Rua Barão de Jeremoabo, s/n, *Campus* de Ondina
40170-115, Salvador-BA, Brasil

Tel: (71) 3283-6164

www.edufba.ufba.br | edufba@ufba.br

SUMÁRIO

- 09 **PREFÁCIO**
Penildon Silva Filho
- 11 **APRESENTAÇÃO**
Ana Maria de Carvalho Luz
- 17 **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA ESQUIZOFRENIA**
Gustavo Luis Caribé Cerqueira
Eduardo Pondé de Sena
- 31 **ASSOCIAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO E SARCOPENIA EM IDOSOS**
Júlia Canto e Sousa
Ana Caline Nóbrega da Costa
Lilian Barbosa Ramos
- 51 **EFEITOS DA OZONIOTERAPIA NA DOR INFLAMATÓRIA MUSCULAR**
Kelvin Borges Rocha de Souza
Márcio Cajazeira Aguiar
- 63 **MEDITAÇÃO E MÚSICA: ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS**
Naíma Loureiro de Souza Costa
Eduardo Pondé de Sena
- 93 **FUNÇÃO COCLEAR EM INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**
Elen Pereira de Jesus
Caio Leônidas Oliveira de Andrade
Crésio de Aragão Dantas Alves
- 107 **CULPA RELACIONADA AO TRAUMA NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**
Thais Prado de Matos
Irismar Reis de Oliveira
Pedro Paulo Pires dos Santos

- 117 **VITROCERÂMICAS À BASE DE WOLLASTONITA E FOSFATO TRICÁLCICO PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA**
Mauricio Mitsuo Monção
Isabela Cerqueira Barreto
Fúlvio Borges Miguel
Roberto Paulo Correia de Araújo
- 143 **DISTORÇÕES COGNITIVAS E SUA MENSURAÇÃO: REVISÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DO CD-QUEST**
Stefanio Emanuel Santos Tourinho
Irismar Reis de Oliveira
Pedro Paulo Pires dos Santos
- 161 **O PAPEL DOS GENES *SERPINA1*, *SLC6A14* E *SLC26A9* NA FIBROSE CÍSTICA**
Adson Santana de Jesus
Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima
Edna Lúcia Santos de Souza
- 179 **PSICOTERAPIA ON-LINE PARA TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO NA PANDEMIA**
Érica Panzani Duran
Irismar Reis de Oliveira
- 195 **MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO COMO FATORES DE RISCO PARA CÁRIE E EROÇÃO DENTÁRIA**
Luciene Souza Coutinho
Elisângela de Jesus Campos
- 221 **PERIODONTITE E SUA RELAÇÃO COM VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES *RANK*, *RANKL* e *OPG***
Francine Vilma de Oliveira
Camila Alexandrina Viana de Figueiredo
Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto
- 243 **VOZ E DEGLUTIÇÃO DE SUJEITOS COM SÍNDROME DE TURNER**
Iam de Cerqueira Oliveira
Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho

- 257 **SARCOPENIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**
Aline Pereira Queiroz
Luciana Rodrigues Silva
Maria Ester Pereira Conceição-Machado
- 269 **OBESIDADE E A SAÚDE AUDITIVA:
INFLUÊNCIA DO PERFIL LIPÍDICO NA AUDIÇÃO**
Morenah Gomes Lôbo
Caio Leônidas Oliveira de Andrade
Crésio de Aragão Dantas Alves
- 283 **FUSÃO NTRK E CÂNCER DE TIREÓIDE PEDIÁTRICO:
RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO**
Ana Clara Oliveira Tosta Telles
Helton Estrela Ramos
- 311 **OS CIMENTOS BIOCERÂMICOS PODEM SER CONSIDERADOS
COMO UMA OPÇÃO DEFINITIVA NA ENDODONTIA?**
Sérgio Ricardo Matos de Almeida
Ana Rita Sokolonski Antòn
Danilo Barral de Araújo
Ricardo Wagner Dias Portela
- 329 **USO DE MEDIDAS NÃO LINEARES PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA
DE PARKINSON ATRAVÉS DA ANÁLISE DO EQUILÍBRIO**
Dayana da Silva Santos
Eduardo Pondé de Sena
José Garcia Vivas Miranda
- 343 **FUNÇÃO TIREOIDIANA NO IDOSO**
Elisa Leal Aires Pimentel
Helton Estrela Ramos
- 355 **DINAPENIA E FUNÇÃO TIREOIDIANA EM IDOSOS**
Jocyel de Brito Oliveira
Helton Estrela Ramos
- 367 **SOBRE OS AUTORES**

PREFÁCIO

A SAÚDE E A REABILITAÇÃO NO MUNDO EM RÁPIDA TRANSFORMAÇÃO

O volume 1 da nova coleção *Saúde e Reabilitação - o ponto de equilíbrio* - que conta com vinte capítulos produzidos por pós-graduandos e orientadores do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas e pinturas feitas por artistas com a boca e os pés nas páginas introdutórias dos capítulos - marca um patamar superior da produção científica nessa área, em um momento singular da vida nacional e internacional.

A pandemia da Covid 19 colocou em evidência a importância do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, mesmo com cortes orçamentários por conta da emenda constitucional de 2016 que congelou os investimentos sociais por 20 anos. Mesmo assim, o sistema público demonstrou estar melhor preparado em relação ao setor privado, que só atende a 20% da população. Passamos de uma fase anterior - em que havia propostas no Congresso de criação de um “plano popular de Saúde”, objetivando retirar recursos públicos do SUS a serem direcionados às empresas privadas - para uma outra percepção da necessidade de termos um sistema de saúde universal, integral, gratuito, preventivo e com todos os níveis de complexidade. A Organização Mundial de Saúde tem propugnado a necessidade de termos um sistema com essas características em âmbito mundial, como única condição para que todos os seres humanos possam ter acesso à saúde e, assim, proteger as populações de epidemias e endemias atuais e futuras. Não é possível proteger apenas algumas populações de poucos países, enquanto, na maioria das nações, as pessoas estão expostas a todo tipo de doenças. Trata-se de uma solução que deve ser universal para ser eficaz.

Na base desse sistema universal e integral de saúde de qualidade, está a pesquisa científica, o papel das universidades e centros de pesquisa, o estímulo ao desenvolvimento da biotecnologia, da farmacologia, da genética. Os artigos desta publicação explicitam o resultado de pesquisas consistentes e sérias, com muitas aplicações na produção de alternativas de cura e de saúde. Esse papel preponderante da ciência, da tecnologia e da universidade como um todo tem sido compreendido pelos países mais desenvolvidos como condição *sine qua non* para o desenvolvimento econômico, a soberania nacional, a diminuição das desigualdades e a promoção de um desenvolvimento sustentável.

China, Estados Unidos, Índia e países da Europa têm investido bastante nesse desenvolvimento e tido resultados alvissareiros. No mundo contemporâneo, em que a riqueza das nações está assentada na ciência, na tecnologia, na cultura e na biodiversidade, nosso país precisa reverter a diminuição de recursos para as universidades, os centros de pesquisa e para a política de ciência e tecnologia do governo federal, se quisermos almejar alguma chance de deixar de ser apenas uma nação especializada em exportação de *commodities* agrícolas, agropecuárias e minerais, de baixíssimos valores agregados, ao mesmo tempo em que compramos produtos com alto valor agregado dos países que se industrializaram.

Para além do aspecto da defesa da saúde, da soberania nacional e da ciência, esse desenvolvimento tem impacto econômico substancial. O complexo industrial farmacêutico chegou a ter um peso de 7% do PIB nacional em 2013, comparável ao percentual da construção civil. Os serviços de saúde, educação e cultura são hoje mais empregadores de mão de obra e geradores de renda para as pessoas do que os setores tradicionais das etapas anteriores da revolução industrial. E não existe desenvolvimento de produtos, crescimento de indústrias e exportação de produtos de alto valor agregado sem pesquisa básica e aplicada, o que explicita outra relevância dessa produção científica das universidades e do programa de pós-graduação, divulgada neste livro.

Por fim, o desenvolvimento científico dos sistemas e da indústria da Saúde está cada vez mais ligado à interface saúde e meio ambiente. A pandemia da Covid 19 se deu por conta da invasão humana em *habitats* antes exclusivos de animais silvestres, assim como várias outras epidemias que assolaram a civilização. A relação harmoniosa e sustentável das atividades humanas com o meio ambiente é essencial para a preservação da nossa espécie e civilização. Isso demanda um imbricamento dessas áreas e uma preocupação especialmente com o fato de o Brasil ter a maior biodiversidade do mundo, com 15% de todas as espécies do planeta encontradas em nosso país. Em vez de aproveitar esse potencial e nos tornar uma potência ambiental da sociobiodiversidade, estamos destruindo os biomas da amazônia, do pantanal e do cerrado, depois de já quase termos destruído a mata atlântica, uma temeridade com a atual emergência climática e a nova revolução industrial baseada no conhecimento.

A ciência deve caminhar em busca de sustentabilidade ambiental, assim como do fortalecimento do SUS e da criação de uma sociedade mais justa e saudável. Os conceitos de saúde e reabilitação integram esse esforço institucional e acadêmico, na parte mais viva da academia hoje: a da pós-graduação e da pesquisa.

Penildon Silva Filho

Graduado em Comunicação Social

Mestre e Doutor em Educação. Professor Associado D1

Instituto Multidisciplinar em Reabilitação e Saúde. UFBA

Pró-reitor de Ensino de Graduação. UFBA

APRESENTAÇÃO

CIÊNCIA E ARTE, CONHECIMENTO E BELEZA – SUPERAÇÕES

Apesar da grande demanda de revisão de textos da área de ciências humanas, letras e artes, tempos atrás inaugurei meu labor como revisora de textos de profissionais da área de saúde, especialmente vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, chancelado pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Guardo na memória muitos dos interesses do pessoal desse Programa, e avalio como preciosa a experiência de ter tomado conhecimento do esforço demandado desses profissionais na direção de manter ou preservar a saúde, ou de minorar os sofrimentos humanos. Quaisquer que sejam as causas, os contextos ou os fatores contingentes, os problemas identificados são rigorosa e pacientemente investigados em sua origem, com vistas à busca de superação, na direção da saúde, do bem-estar e da autoestima das pessoas.

Nas pesquisas e reflexões desses profissionais, percebemos o quão tênue e frágil é a fronteira entre as ciências exatas, as ciências da saúde e as humanidades, pois que, em todos os casos, os pesquisadores são movidos pelo desejo de compreender e decifrar os inumeráveis mistérios da vida, do ponto de vista físico e social. Eles perseguem a construção de um saber cientificamente assentado e cuidadosamente produzido, mas, sobretudo, voltado para a melhoria da condição humana - na qual conflito, sofrimento, dor e morte são realidades inerentes e incontestáveis.

Nesta coletânea, encontramos textos que tratam de acometimentos físicos e emocionais de diversa natureza. Na base de todos eles, existe a exposição analítica de um problema humano e as indicações de possíveis direções para sua superação.

Por isso, não me surpreendi com o fato de este livro ser uma coletânea de capítulos sobre temas da área de saúde produzidos pelo Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, na qual seria estabelecido um paralelismo entre a produção dos pesquisadores e a produção de um grupo humano especial - Pintores com a Boca e os Pés - cujo mote comum é a superação de limitações. Apesar de curiosa, essa associação entre os produtores de textos científicos da área da saúde e os membros desse grupo é deveras pertinente. Senão vejamos.

O que caracteriza o espírito dos pesquisadores desta coletânea, expresso em seus textos, é a capacidade de enfrentar o desafio de uma situação adversa indesejável, que precisa ser investigada com vistas à sua atenuação ou superação. Para isso, além do necessário espírito científico, esses estudiosos precisam de um conjunto de atitudes, dentre as quais a resiliência, a coragem e a persistência, necessárias no caminhar das descobertas científicas – produto final desejado.

Já os Pintores com a Boca e com os Pés têm, como situação desafiadora, a presença de uma limitação física que impede o uso de braços e mãos, responsáveis por grande parte das ações do cotidiano. Trata-se de uma limitação, na maioria das vezes, impossível de ser revertida com o auxílio da medicina. Um verdadeiro desafio para a mente humana: descobrir outros meios de possibilitar a expressão de sentimentos, sensações e emoções que se configuram e se expressam nas artes, especialmente nas artes plásticas – neste caso, a pintura, como produto final almejado.

Tais desafios, às vezes, não são enfrentados, o que pode causar traumas e sentimento de impotência... Nem sempre é assim, entretanto. Entre nós, existem aqueles que enfrentam com determinação e criatividade as limitações que lhes são postas, no sentido de descobrir caminhos alternativos capazes de promover a superação de dificuldades ou adversidades – quaisquer que sejam elas.

Muitos exemplos podem ser citados, como o uso, de muletas, de cadeira de rodas e de próteses, que são formas alternativas de superar limitações de movimento. Nesse âmbito, não se podem omitir as *Paralimpíadas*, um espaço de demonstração de superações. Trata-se de um evento realizado a cada quatro anos, que compreende diversas modalidades esportivas para atletas com diferentes graus de limitações ou deficiências.

No âmbito das limitações visuais, começo lembrando o futebol para deficientes visuais, também conhecido como futebol para cegos, com regras e condições especiais, no qual a bola tem guizos internos para que os atletas consigam localizá-la, já que a cegueira propicia acentuado desenvolvimento da acuidade auditiva. E não se pode omitir o uso do Braille – um sistema de escrita baseado na percepção do relevo de sinais mais ou menos correspondentes a letras, uma vez que a limitação visual também acentua o desenvolvimento do tato. Trata-se de uma escrita realizada a partir de relevo inserido em papel, que pode também incluir mapas, gráficos e ilustrações em relevo.

Limitações auditivas são enfrentadas com o uso de aparelhos e, em muitos casos, com o desenvolvimento de leitura labial. E as barreiras do silêncio propiciadas pela mudez são superadas por meio da Língua Brasileira de Sinais (Libras), constituída de gestos, expressões faciais e corporais. Trata-se de um relevante instrumento de inclusão social.

Desse modo, limitações que prejudicam a percepção, a expressão e a interação com o ambiente são vinculadas a limitações dos sentidos, mas vêm sendo enfrentadas a

partir de formas alternativas de superação, mesmo que parcial. E de muita insistência, persistência, criatividade, flexibilidade e resiliência.

Vale aqui o uso de parênteses para destacar que, mais recentemente, uma palavra entrou em nosso vocabulário, para expressar uma qualidade importante: a resiliência. Trata-se da capacidade de compreender uma situação adversa e buscar formas de superação, empenhando-se em colocá-las em prática. O indivíduo resiliente, inconformado, se volta contra a situação limitante e, diante da dificuldade de superação, busca descobrir meios alternativos de enfrentamento.

Em todos os casos, a resiliência implica flexibilidade para se adaptar a mudanças, superando a rigidez e a resistência à experimentação de alternativas, bem como persistência para perseverar na busca de soluções e adaptação às novas situações. Sobretudo, será importante a compreensão de que dor e sofrimento são condições inerentes à vida, como sinais de que algo está errado e precisa ser consertado.

No caso dos pintores referidos, suas limitações não permitem o uso das mãos, que são substituídas pela boca ou pelos pés. Acontece que escrever, desenhar e pintar implicam o uso de coordenação motora fina, agilidade que envolve a ativação de musculaturas pequenas, como as das mãos, possibilitando a realização de movimentos mais precisos e delicados. Isso é importante para a realização de tarefas diversificadas da vida cotidiana: catar feijão, cortar legumes, enfiar linha na agulha, costurar, digitar, escrever, desenhar e pintar, entre outras. E pintar se origina das mãos, mas reside no coração.

Como disse antes, insistência, persistência, criatividade, flexibilidade e resiliência são características que irmanam os pesquisadores e os pintores presentes nesta obra, com os quais o leitor terá um contato simultâneo e fascinante. Eles integram uma mesma família: a dos humanos que expressam sua humanidade e sua sensibilidade dedicando-se a tornar a vida de todos mais plena de conhecimento, saúde, autoestima e beleza.

Ana Maria de Carvalho Luz
Graduada em Letras e Mestre em Educação
Professora Adjunta da Faculdade de Educação (aposentada)
Universidade Federal da Bahia



Chuva de folhas

*Original pintado
com a boca por
Stanley Lin Min-Chieh*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA ESQUIZOFRENIA

Gustavo Luis Caribé Cerqueira
Eduardo Pondé de Sena

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2002). Os transtornos psicóticos são heterogêneos e a gravidade dos sintomas pode prever aspectos importantes da doença, como o grau de *deficits* cognitivos ou neurobiológicos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). As características essenciais que definem os Transtornos Psicóticos são: delírio, alucinação, desorganização do pensamento (discurso), comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia), além dos sintomas negativos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Não há uma conformidade de entendimento sobre a principal causa da doença, entretanto, há um consenso de que são necessários fatores predisponentes (genéticos, constitucionais, bioquímicos), em concomitância com fatores ambientais para o seu desenvolvimento. Até o momento, compreende-se a hipótese dopaminérgica, em que a dopamina, neurotransmissor de grande importância na esquizofrenia, esteja envolvida do ponto de vista fisiopatológico, nos sistemas mesolímbico e mesocortical (ALENCAR, BRESSAN e BUSATTO FILO, 2007).

Entende-se que a hipoatividade da dopamina na via mesocortical, especificamente as projeções para o córtex pré-frontal, pode ser responsável pelos sintomas negativos da esquizofrenia (anergia, anedonia, apatia, avolição, falta de espontaneidade). Por outro lado, a hipoatividade frontal pode desinibir a atividade mesolímbica da dopamina mediante uma alça de *feedback* córtico-límbica, resultando na hiperatividade da

dopamina na via mesolímbica, manifestada nos sintomas positivos da esquizofrenia (alucinação, delírio etc.) (ALENCAR; BRESSAN; BUSATTO FILO, 2007; SILVA, 2006).

Acredita-se que 40% a 60% dos indivíduos portadores desse transtorno apresentem algum *déficit* cognitivo (ALENCAR; BRESSAN; BUSATTO FILO, 2007). As alterações cognitivas na esquizofrenia são evidentes durante todo o curso evolutivo da doença, inclusive no seu período prodrômico (SILVA, 2006; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

A maioria dos estudos clínicos e experimentais sugere que pacientes esquizofrênicos apresentam alterações mais pronunciadas em relação a determinados setores do funcionamento cognitivo, sendo a atenção, a memória e as funções executivas as principais funções afetadas. (SILVA, 2006; MEIRON; DAVID; YANIV, 2021).

Para além do tratamento farmacológico, outras estratégias terapêuticas vêm sendo desenvolvidas para o manejo da esquizofrenia. Uma delas é o uso de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), com objetivo de melhora e remissão dos sintomas. Ensaios controlados randomizados sobre ETCC têm investigado a eficácia desse tratamento. Nesses estudos, acredita-se que, provocando a conectividade inter-regional anormal do córtex pré-frontal (CPF), a gravidade da alucinação auditiva verbal pode ser melhorada (SILVA, 2006; ADAD e CASTRO, 2000).

Entretanto, outros estudos (FITZGERALD et al., 2014; FRÖHLICH et al., 2016), indicaram que a ETCC ativa não teve efeito sobre os sintomas negativos persistentes em pacientes com esquizofrenia, em comparação com aqueles que receberam a estimulação simulada (ADAD; CASTRO, 2000; GALLI et al., 2019). No entanto, estudos de metanálise (ALEMAN et al., 2018; CHENG et al., 2020; NARITA et al., 2020; NITSCHKE et al., 2009; YU et al., 2020) apresentaram a qualidade dos resultados do uso da ETCC no tratamento dos sintomas negativos e *déficit* cognitivo, oriundos da esquizofrenia.

ASPECTOS HISTÓRICOS DO CONCEITO DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma psicopatologia heterogênea que, na atualidade, é compreendida com seus sintomas classificados em quatro domínios: sintomas positivos, negativos, sintomas afetivos e sintomas cognitivos (GOMES et al., 2018). No entanto, seu conceito data do final do século XIX, mais especificamente em 1896, descrito inicialmente como demência precoce, por Emil Kraepelin (SILVA, 2006).

Em sua primeira sistematização conceitual da esquizofrenia, Kraepelin a descreveu como diversos sintomas cognitivos na condição de demência precoce (distúrbios da atenção, da compreensão, do fluxo e associação do pensamento e alterações do julgamento) (FERREIRA JUNIOR et al., 2010), assim como também sua evolução

para a deterioração cognitiva e da personalidade. De acordo com Silva (2006), Kraepelin nomeou a esquizofrenia como demência precoce, porque começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos.

Coube a Eugen Bleuler, em 1911, considerar outros aspectos relacionados à doença e rebatizá-la com o nome tal como é conhecido atualmente, esquizofrenia. Bleuler verificou que, além dos sintomas descritos por Kraepelin, havia também alteração da volição, como uma característica central da doença. Ressalta-se que este sintoma está associado a *déficit* executivo relacionado à disfunção do lobo frontal (RAZZOUK; SHIRAKAWA, 2001).

É importante salientar que a contribuição de Bleuler no estudo da esquizofrenia caracterizava-se como uma nova concepção que contribuía com a teoria de Kraepelin. Nessa nova concepção, Bleuler acrescentava a análise de mais duas variáveis: a alteração da faixa etária, pois compreendia que o transtorno poderia aparecer tardiamente, além de dar maior ênfase a alguns sintomas que seriam denominados fundamentais para o diagnóstico (ELKIS, 2000): os quatro “AA”: associação frouxa de ideias, ambivalência, autismo e alterações de afeto. Bleuler ainda descreveu os sintomas secundários, que incluíam alucinações e delírios (EY; BERNARD; BRISSET, 1985 *apud* SILVA, 2006).

De acordo com Elkis (2000) os dois conceitos levaram a uma situação paradoxal, pois:

Kraepelin descreveu uma entidade clínica sem definir qualquer sintoma patognomônico enquanto Bleuler, por sua vez, preocupou-se em definir tais sintomas, porém não falava em uma entidade clínica única, mas em um “grupo das esquizofrenias” (ELKIS, 2000, p. 2).

Em 1948, com a necessidade clínica de identificar sintomas característicos da esquizofrenia, Schneider elaborou o conceito de “sintomas de primeira ordem” (SPO) (PETERS, 1991), como sonorização do pensamento; alterações senso perceptivas áudio-verbais, sendo argumentos ou comentários que narram as atividades ou a escuta de comentários, além de vivências de influência corporal e alterações do pensamento, seja em estrutura, forma e conteúdo, a exemplo da aceleração do pensamento e desagregação lógica entre as ideias associadas a conteúdos persecutórios ou de influência (ELKIS, 1990). Enfim, os conceitos de Kraepelin, Bleuler e Schneider formaram a base que auxilia na compreensão da esquizofrenia, permitindo o entendimento nosológico psiquiátrico nos critérios diagnósticos que operacionalizam o seu conceito.

DOMÍNIOS DA ESQUIZOFRENIA

Por se tratar de um transtorno mental crônico, a esquizofrenia é caracterizada por apresentar sintomas como alterações da sensopercepção, do juízo de realidade, do pensamento e comportamentos bizarros (FITZGERALD et al., 2014; GOMES et al., 2018; PALM et al., 2016). Estes sintomas estão associados a um prejuízo significativo no funcionamento social e ocupacional na vida daqueles que são acometidos pela doença (ZUGMAN et al., 2013). Apesar dos tratamentos usuais consistirem na utilização de medicamentos antipsicóticos, a maioria dos pacientes com esquizofrenia persiste com comprometimento funcional grave e baixa qualidade de vida (GALDERISI et al., 2014).

Estima-se que *déficits* cognitivos podem ser identificados em 40% a 60% dos indivíduos acometidos por essa condição psiquiátrica (GALDERISI et al., 2014). Os sintomas negativos na esquizofrenia incluem dificuldade de socialização, avolição, anedonia consumatória e antecipatória. Esses sintomas podem ser consistentemente separados de sintomas positivos, além dos sintomas afetivos (depressão e ansiedade), pensamentos e comportamento desorganizados (CARBON; CORRELL, 2014).

De acordo com os estudos de Carbone e Correll, (2014), as análises fatoriais mostram que os cinco sintomas clássicos pesam em dois fatores: o primeiro relacionado ao afeto, como o embotamento afetivo e a dificuldade e a pobreza de fala, além da fala vazia de conteúdo (alogia). E o segundo, a avolição, a anedonia e a dificuldade de socialização. Neste sentido, a avolição estaria relacionada aos *déficits* do sistema de recompensa, caracterizado assim como o principal sintoma negativo do domínio. Tendo em vista que a anedonia antecipatória pode levar à avolição. Como nos achados de Carbone Correll, (2014), em que os pacientes foram capazes de experimentar prazer semelhante ao do grupo controle, entretanto, falharam em antecipar essas atividades, em comparação ao grupo controle.

Desta forma, a valência positiva teria o papel de impulsionar o comportamento direcionado às atividades agradáveis (BLANCHARD; COHEN, 2006; KIRKPATRICK et al., 2011).

Acerca dos sintomas negativos, a primeira escala desenvolvida especificamente para avaliá-los foi a *Escala para Avaliação de Sintomas Negativos (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS)*. Andreasen (1983) definiu sintomas negativos e os agrupou em cinco fatores: anedonia/falta de sociabilidade, afeto embotado, alogia, avolição/apatia e prejuízo na atenção. Um dos instrumentos mais usados para verificar a intensidade dos sintomas nessa população é a PANSS, cuja análise de componente principal sugere que a esquizofrenia é mais bem compreendida por meio de cinco fatores: negativo, desorganização/cognitivo, excitação, positivo e depressivo/ansiedade (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987)

A importância da verificação desses sintomas se dá devido a eles serem, entre outros, os principais determinantes responsáveis pelo comprometimento funcional na vida daqueles portadores do transtorno (FERVAHA et al., 2015). Recentemente, Fervaha e colaboradores (2015) identificaram que *déficits* motivacionais estavam presentes em aproximadamente mais de 75% de uma coorte de pacientes na faixa etária entre 18 e 35 anos. Para os autores, esses *déficits* compõem o núcleo dos sintomas negativos da esquizofrenia e são manifestados no início do curso da doença (FERVAHA et al., 2015).

As consequências dos quadros clínicos decorrentes de transtornos psicóticos na vida social dos pacientes, bem como a complexidade de tais transtornos, representam desafios para a abordagem terapêutica a ser adotada, exigindo intervenções de diversas naturezas (VENTRIGLIO et al., 2020). E a intervenção terapêutica em sujeitos diagnosticados com esquizofrenia deve levar em consideração, como objetivos gerais, a redução dos sintomas e o incremento da funcionalidade social (VELOZO; CERQUEIRA, 2021).

A ESTIMULAÇÃO TRANSCANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

Uma estratégia dentre algumas técnicas de estimulação cerebral não invasiva de tratamento não farmacológico é a ETCC. Ela tem sido bem avaliada por apresentar imenso potencial como tratamento complementar para sintomas persistentes de esquizofrenia (KOOPS; VAN DEN BRINK; SOMMER, 2015; PALM et al., 2013); usa correntes elétricas fracas fornecidas por eletrodos no couro cabeludo sobre a área cortical alvo, para induzir mudanças sustentadas no potencial de membrana e excitabilidade de células corticais e fibras (VERCAMMEN et al., 2011).

Em seu princípio, a ETCC utiliza a estimulação anódica que facilita a despolarização da membrana, aumentando a excitabilidade cerebral, enquanto a estimulação catódica reduz a excitabilidade cerebral (PALM et al., 2013; VERCAMMEN et al., 2011). Entre as várias técnicas de estimulação cerebral não invasiva, nos últimos anos, a estimulação transcraniana por corrente (ETCC) atraiu um interesse significativo como tratamento complementar para sintomas resistentes a medicamentos, a exemplo da esquizofrenia, devido à sua comprovada segurança (BOSE et al., 2018) e relativa eficácia no tratamento de outros transtornos como a depressão (FREGNI et al., 2006).

Trata-se de uma intervenção neuromodulatória não invasiva, bem tolerada e segura. Esta técnica envolve a aplicação de baixa intensidade de corrente contínua (2 mA) através de eletrodos colocados no couro cabeludo, resultando em neuromodulação específica de polaridade de regiões focais do cérebro (NITSCHKE et al., 2008). Pesquisas recentes, bem como relatos de casos, sugeriram efeitos benéficos da ETCC em vários componentes clínicos da esquizofrenia que não respondem aos medicamentos

antipsicóticos; estes incluem alucinações (PONDE et al., 2017) sintomas negativos (KURIMORI et al., 2015; PALM et al., 2013) e *déficit* cognitivo (FREGNI et al., 2006).

As evidências sugerem uma associação entre sintomas negativos e hipoatividade pré-frontal dorsolateral esquerda e a EMTr de alta frequência, aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, sendo relatada adequada para levar à melhora dos sintomas negativos na esquizofrenia, bem como, sintomas na depressão maior (BRUNELIN et al., 2012).

Embora existam alguns ensaios clínicos randomizados controlados investigando a eficácia e a tolerabilidade da ETCC no tratamento de sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia, os resultados nem sempre têm apontado na mesma direção, ao menos em relação a alguns aspectos, como remissão dos sintomas negativos e melhora da cognição.

ETCC NO TRATAMENTO DO SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS

As evidências encontradas por Brunelin e colaboradores (2012) sugerem uma associação entre sintomas negativos e hipoatividade pré-frontal dorsolateral esquerda; e a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência, aplicada sobre esta região, pode auxiliar na melhora dos sintomas negativos na esquizofrenia, bem como nos sintomas da depressão maior. Pode-se hipotetizar que os efeitos da ETCC nos sintomas negativos e depressivos são um resultado da ETCC anódica, atuando na hipoatividade frontal.

Para Gomes e colaboradores (2018) há uma notável melhora nos escores dos sintomas da esquizofrenia, incluindo sintomas negativos e cognitivos. Esses autores verificaram melhora no desempenho da memória de trabalho, na velocidade de processamento, na aprendizagem visual e na resolução de problemas. Ainda foram observados efeitos com uma intervenção para o tratamento de sintomas persistentes que afetam o funcionamento e a qualidade de vida de indivíduos com esquizofrenia; no entanto, para Valiengo e colaboradores (2020), as análises de itens individuais mostraram que as melhorias ocorreram em todas as pontuações da subescala de sintomas negativos da PANSS, exceto para retraimento social passivo/apático e pensamento estereotipado.

Fitzgerald e colaboradores (2014) reconheceram que tanto a ETCC unilateral, quanto a bilateral, não resultaram em uma mudança substancial nas alucinações ou nos sintomas negativos. Entretanto, a estimulação foi bem tolerada, sem efeitos colaterais significativos, apesar de não haver diferenças nos efeitos da ETCC entre o grupo experimental e o grupo simulado, em sintomas psiquiátricos. Em outro estudo, não houve efeitos da ETCC na melhoria da pontuação total de PANSS ou das subescalas positiva, negativa ou de psicopatologia geral da PANSS (SMITH et al., 2015). No ensaio clínico

conduzido por Fröhliche e colaboradores (2016) não foram encontrados efeitos significativos em nenhum dos resultados dos domínios da escala PANSS.

A ETCC é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva e neuromodulatória, investigada em diversos transtornos psiquiátricos. Os sintomas negativos da esquizofrenia causam sofrimento e prejuízo significativos na vida de seus portadores e seu tratamento é um desafio, com medicamentos de pouco ou nenhum efeito. Apesar do tratamento atual com antipsicóticos, a maioria dos pacientes persiste com comprometimento funcional grave e baixa qualidade de vida. Nesse sentido, os sintomas negativos estão entre os principais determinantes desse comprometimento funcional e não têm tratamento específico. Vale salientar que os efeitos da ETCC na esquizofrenia foram investigados (principalmente estudos de caso), com resultados promissores na melhora dos sintomas positivos e negativos.

O presente estudo identificou sete ensaios clínicos randomizados duplo-cego, que buscaram avaliar os efeitos terapêuticos da ETCC nos sintomas negativos da esquizofrenia e melhora na cognição dos pacientes que se submeteram ao protocolo de estimulação. A análise dos resultados clínicos desses estudos apontou para incongruências nas informações quanto ao uso terapêutico da ETCC, quanto à sua eficácia na redução dos sintomas, tanto negativos como positivos, da esquizofrenia. Apenas quatro estudos demonstraram um benefício terapêutico da ETCC para o tratamento dos sintomas negativos, através das escalas PANSS e SANS e CDSS, manifestando reduções na gravidade e frequência desses sintomas. (BRUNELIN et al., 2012; GOMES et al., 2018; PALM et al., 2016; VALIENGO et al., 2020).

Nos estudos coordenados por Smith e colaboradores (2015) não houve diferença nos efeitos da ETCC entre o grupo experimental e o grupo simulado no que tange à manifestação dos sintomas negativos. Ou seja, não houve efeito da ETCC na melhoria da pontuação total na escala PANSS. Nesse estudo, Smith e colaboradores (2015) avaliaram os efeitos de cinco sessões de ETCC (2 miliampères por 20 minutos) sobre a cognição e sintomas psiquiátricos, com o ânodo no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL) e o cátodo na supraorbital direito. Em contrapartida, no estudo de Palm e colaboradores (2016) foi identificado um efeito significativo do tratamento com ETCC no grupo experimental, em comparação com o tratamento simulado ao longo do tempo, em que foi observada uma redução da dimensão da aloja da *Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos*.

Nesse estudo, Palm e colaboradores (2016) avaliaram 20 pacientes com esquizofrenia e sintomas predominantemente negativos, os quais foram alocados de forma randomizada em dois grupos submetidos a dez sessões com um grupo experimental, sendo um grupo submetido à estimulação de 2 mA por 20 min, e o outro grupo simulado (ânodo no CPF DL esquerdo/F3; cátodo na região supraorbital direita/F4). Os resultados encontrados incluíram redução dos sintomas positivos e negativos da PANSS e melhora

de sintomas depressivos, velocidade de processamento cognitivo e funcionamento executivo (PALM et al., 2016).

Os resultados desses estudos de Palm e colaboradores (2016) corroboram os achados de Gomes e colaboradores (2018). Neles, os escores da PANSS total e geral apresentaram maior redução após a estimulação no grupo experimental, em comparação com o grupo simulado. Identificou-se uma notável melhora nas pontuações do trans-torno, incluindo sintomas negativos, com destaque para os efeitos da ETCC, como uma intervenção potencial para tratar sintomas persistentes que afetam o funcionamento e a qualidade de vida de indivíduos com esquizofrenia (GOMES et al., 2018).

Para Brunelin e colaboradores (2012), em seu estudo o efeito benéfico da ETCC não foi limitado às alucinações auditivas verbais, mas também se observou melhora na pontuação total da PANSS, após o tratamento, especialmente nos sintomas negativos. As evidências sugerem uma associação entre sintomas negativos e hipoatividade pré-frontal dorsolateral esquerda, necessitando de uma estimulação nessa região para obter uma melhora do quadro sintomático.

No que tange às alterações cognitivas, Gomes e colaboradores (2018) avaliaram a aplicação do anodo sobre o CPFDL esquerdo na ETCC e o cátodo, na área contralateral direita, e seu efeito tanto no funcionamento da memória, quanto dos sintomas negativos, enquanto Smith e colaboradores (2015) avaliaram através da MATRICS – Bateria Cognitiva de Consenso (MCCB) – os domínios cognitivos: memória de trabalho, atenção-vigilância, raciocínio/resolução de problemas, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, velocidade de processamento e cognição social. Palm e colaboradores (2016) avaliaram a velocidade de processamento cognitivo, memória de trabalho e o funcionamento executivo com estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com ânodo a 2mA e o cátodo na região supraorbital direita.

Nos estudos de Fitzgerald e colaboradores (2014) não foi possível encontrar efeitos terapêuticos da ETCC, aplicada simultaneamente ao córtex pré-frontal e na junção temporoparietal. Seja quando aplicada unilateralmente ou bilateralmente, não foram verificadas diferenças nos escores das escalas dos sintomas positivos ou negativos. Esse resultado foi reforçado por Smith e colaboradores (2015) em sua pesquisa, porém também foi demonstrado que a ETCC melhora a cognição em pacientes esquizofrênicos avaliados com MCCB.

Contudo, Smith e colaboradores (2015) salientam uma diferença metodológica que pode ter contribuído para obtenção de diferentes resultados. Em seu estudo, a colocação do cátodo (na supraorbital direita) foi diferente do estudo de Bruneline colaboradores (2012) (área temporal-parietal esquerda) ou do estudo de Fitzgerald e colaboradores (2014) (área temporal-parietal direita e/ou esquerda). Isso pode ter resultado na estimulação de diferentes vias neuronais. Tal mudança metodológica pode ter culminado nos diferentes resultados dos estudos, o que faz com que esses não possam ser

considerados replicações. Nos estudos de Palm e colaboradores (2013), por exemplo, os resultados demonstraram que a ETCC pré-frontal, adicionada da medicação antipsicótica estável, pode melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia em pacientes gravemente afetados.

Para encontrar esse resultado Palm e colaboradores (2013) utilizaram o ânodo no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo, com a posição do cátodo sobre a área orbitofrontal direita. Segundo os autores, essa abordagem tem sido considerada a mais interessante para o tratamento de sintomas negativos na esquizofrenia.

Um fator que tem chamado atenção nos resultados tão diversos é a duração dos dias em que ocorrem as estimulações, para além das regiões que são estimuladas. O estudo de Gomes e colaboradores (2018) observou um efeito superior da ETCC ativa diária por mais de dez dias, nos escores PANSS negativo, geral e total em comparação à estimulação simulada. Nos estudos de Brunelin e colaboradores (2012), aplicou-se a ETCC duas vezes ao dia, em 30 pacientes com esquizofrenia, durante cinco dias, e foi observado um efeito significativo no grupo experimental quanto às alucinações auditivas e aos sintomas negativos em comparação com estimulação simulada. Em um grande ensaio clínico, Valiengo e colaboradores (2020) observaram que dez sessões de ETCC em cinco dias (ou seja, duas vezes ao dia) foram eficazes na melhora dos sintomas negativos na esquizofrenia, em seis semanas, após o início do tratamento. Por fim, nos estudos de Fitzgerald e colaboradores (2014) foram realizadas sessões uma vez ao dia, por um período de três semanas, com um total de 15 sessões, no entanto, não conseguiram encontrar qualquer efeito terapêutico da ETCC aplicada simultaneamente no córtex pré-frontal e junção temporoparietal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que a tolerabilidade do tratamento ainda não é uma unanimidade. Nos estudos de Gomes e colaboradores (2018), dois participantes do grupo simulado desistiram após a primeira sessão de estimulação, tendo ambos declarado ter sentido incômodos com as sensações após a estimulação. Entretanto, nenhum sujeito do grupo experimental desistiu. Na pesquisa de Fitzgerald e colaboradores (2014), nenhum evento adverso importante foi relatado, segundo os autores. Apenas seis pacientes do grupo experimental (dois na estimulação bilateral e quatro, na unilateral) relataram coceira sob os eletrodos, em comparação com quatro no grupo simulado. Um paciente em cada grupo relatou dores de cabeça e dois pacientes do grupo simulado descreveram desconforto em local não específico.

Nos achados de Stagge Nitsche (2011), Smith e colaboradores (2015) e Valiengo e colaboradores (2020), os efeitos colaterais do tratamento por ETCC foram bem

tolerados. Os relatos mais comuns, como coceira transitória, dor de cabeça, tontura ou pressão na cabeça, foram raros. Não houve a diferença nos relatos desses efeitos colaterais entre o grupo experimental e o simulado. Nos estudos de revisão sistemática de Yu, L. e colaboradores (2020), a ETCC caracteriza-se como uma intervenção adjuvante e bem tolerada, sendo uma ferramenta de intervenção muito segura, apresentando os efeitos adversos comuns amplamente limitados ao local de estimulação, incluindo coceira, vermelhidão, formigamento e sensação de queimação.

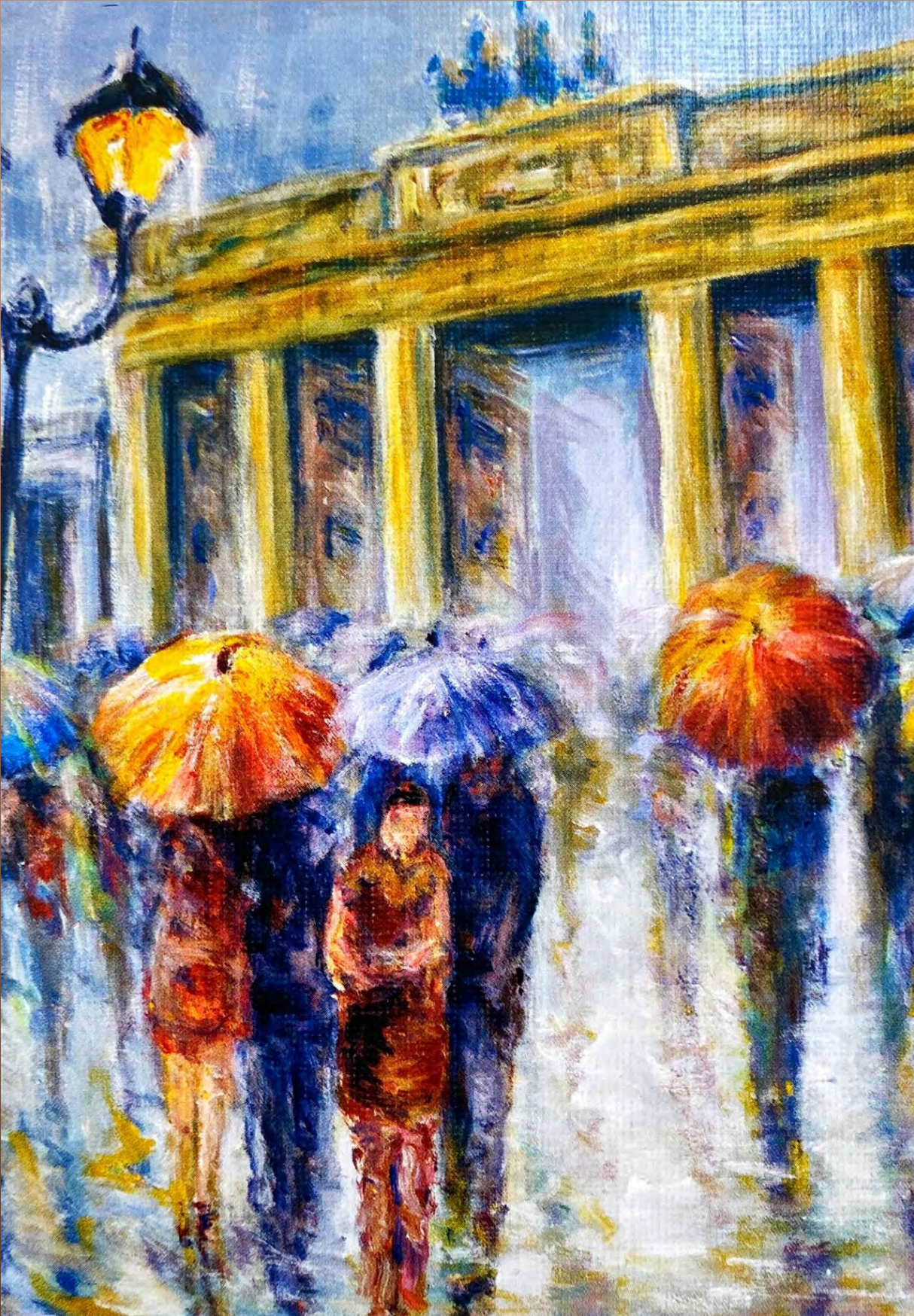
Este estudo atual fornece evidências para os efeitos positivos da ETCC tanto para o tratamento dos sintomas positivos, sintomas negativos e cognitivos na esquizofrenia. Porém, o uso da ETCC para esquizofrenia nas configurações clínicas ainda precisa de avaliação adicional, ao que tange, mais estudos clínicos. Sendo necessários estudos futuros para determinar os parâmetros de estimulação ideais.

REFERÊNCIAS

- ADAD, M. A.; CASTRO, R.; MATTOS, P. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, Supl. 1, p. 31-34, 2000.
- ALEMAN, A. *et al.* Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 89, p. 111-118, 1 jun. 2018.
- ALENCAR, A. N. A. G.; BRESSAN, R. A.; BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Arch. Clin. Psychiatry*, v. 34, (Supl. 2), p. 198-203, 2007.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5. ed., 2022.
- BLANCHARD, J. J.; COHEN, A. S. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment. *Schizophrenia Bulletin*, v. 32, n. 2, p. 238-245, 1 abr. 2006.
- BOSE, A. *et al.* Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophrenia Research*, v. 195, p. 475-480, 1 maio 2018.
- BRUNELIN, J. *et al.* Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, v. 169, n. 7, p. 719-724, jul. 2012.
- CARBON, M.; CORRELL, C. U. *Thinking and acting beyond the positive: The role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia CNS Spectrums*. Cambridge: Cambridge University, 2014.
- CHENG, P. W. C. *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 53, 1 out. 2020.
- ELKIS H. Os conceitos de esquizofrenia e seus efeitos sobre os critérios diagnósticos modernos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, n. 39, p. 221-227, 1990.

- ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22 (Suppl. 1), p. 23-26, maio 2000.
- EY, H.; BERNARD, P.; & Brisset, C. (1985). As psicoses esquizofrênicas. In Manual de psiquiatria (p. 535-615). Rio de Janeiro: Masson.
- FERREIRA JUNIOR, B. C. *et al.* Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 32, n. 2, p. 57-63, 2010.
- FERVAHA, G. *et al.* Motivational deficits in early schizophrenia: Prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophrenia Research*, v. 166, n. 1-3, p. 9-16, 23 fev. 2015.
- FITZGERALD, P. B. *et al.* A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimulation*, v. 7, n. 6, p. 813-816, 1 nov. 2014.
- FREGNI, F. *et al.* Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*, v. 8, n. 2, p. 203-204, abr. 2006.
- FRÖHLICH, F. *et al.* Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, v. 33, n. 1, p. 54-60, 23 mar. 2016.
- GALDERISI, S. *et al.* The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, v. 13, n. 3, p. 275-287, out. 2014.
- GALLI, G. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, v. 12, n. 2, p. 231-241. 2019.
- GOMES, J. S. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. *Schizophrenia Research: Cognition*, v. 12, p. 20-28, 1 jun. 2018.
- KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 13, n. 2, p. 261-276, 1 jan. 1987.
- KIRKPATRICK, B. *et al.* The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophrenia Bulletin*, v. 37, n. 2, p. 300-305, mar. 2011.
- KOOPS, S.; VAN DEN BRINK, H.; SOMMER, I. E. C. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations. *Frontiers in Psychology*, v. 6, n. Mar, 6 mar. 2015.
- KURIMORI, M. *et al.* Targeting negative symptoms in schizophrenia: Results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol. *Schizophrenia Research*, v. 166, n. 1-3, p. 362-363, ago. 2015.
- MEIRON, O.; DAVID, J.; YANIV, A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia. *Neurosc. Letters*, 2021. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135912.
- NARITA, Z. *et al.* Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 216, p. 367-373, 1 fev. 2020.
- NITSCHKE, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, v. 1, n. 3, p. 206-223, jul. 2008.

- NITSCHKE, M. A. *et al.* Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Experimental Neurology*, v. 219, n. 1, p. 14-19, set. 2009.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Relatório Mundial da Saúde*. Saúde mental: nova concepção, nova esperança. 1 Ed., 207 p. Lisboa, 2002.
- PALM, U. *et al.* Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 150, n. 2-3, p. 583-585, nov. 2013.
- PALM, U. *et al.* Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophrenia Bulletin*, v. 42, n. 5, p. 1253-1261, 1 set. 2016.
- PETERS, CP. Concepts of schizophrenia after Kraepelin and Bleuler. In: HOWELLS, J. G. (ed.). *The concept of schizophrenia: historical perspectives*. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1991. p. 93-107.
- PONDE, P. *et al.* Use of transcranial direct current stimulation for the treatment of auditory hallucinations of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 13, p. 347-355, 1 fev. 2017.
- RAZZOUK, D.; SHIRAKAWA, I. A evolução dos critérios diagnósticos da esquizofrenia. In: CHAVES, A.; SHIRAKAWA, I.; MARI, J. J. (ed.). *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Editora Lemos, 2001. p. 15-23.
- SILVA, R. C. B. da. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.
- SMITH, R. C. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, v. 168, n. 1-2, p. 260-266, 1 out. 2015.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, v. 17, n. 1, p. 37-53, 22 fev. 2011.
- VALIENGO, L. D. C. L. *et al.* Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for treating negative symptoms in schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 77, n. 2, p. 121-129, 1 fev. 2020.
- VELOZO, A. L.; CERQUEIRA, G. L. C. Efeitos de uma intervenção sociocognitiva (SCIT) nas cognições sociais e funcionamento social: uma revisão integrativa / Effects of a socio-cognitive intervention (SCIT) on social cognitions and social functioning: an integrative review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 81989-82006, 17 ago. 2021.
- VENTRIGLIO, A. *et al.* Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. *International Journal of Social Psychiatry*, v. 66, n. 8, p. 735-747, 27 dez. 2020.
- VERCAMMEN, A. *et al.* Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 131, n. 1-3, p. 198-205, set. 2011.
- YU, L. *et al.* Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 224, p. 2, 10 out. 2020.
- ZUGMAN, A. *et al.* Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 148, n. 1-3, p. 81-86, ago. 2013.



Um dia de chuva

*Original pintado
com a boca por
Thomas Kahlau*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO E SARCOPENIA EM IDOSOS

Júlia Canto e Sousa

Ana Caline Nóbrega da Costa

Lilian Barbosa Ramos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Em decorrência das mudanças no perfil demográfico e epidemiológico, o número de idosos tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, acompanhando o aumento da expectativa de vida da população (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que até o final de 2030, o número de pessoas com 60 anos ou mais aumentará 34% e, em 2050, esse valor será mais do que o dobro (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O envelhecimento é um fenômeno complexo, resultante de eventos ambientais, estocásticos, genéticos e epigenéticos, em diferentes tipos de células e tecidos, e suas interações ao longo da vida (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014). Durante esse processo, é observada uma elevação de mediadores pró-inflamatórios circulantes, resultando em um estado inflamatório crônico, sistêmico e de baixo grau, denominado *Inflammaging* (FRANCESCHI et al., 2000), que permeia boa parte das doenças relacionadas à idade (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014). Existem evidências demonstrando que a liberação de citocinas pró-inflamatórias medeiam mecanismos envolvidos com o desgaste muscular, ocasionando um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica e favorecendo um ambiente catabólico (LONDHE; GUTTRIDGE, 2015; TOURNADRE et al., 2019). Consequentemente, a inflamação tem sido relacionada com a perda de massa, força e potência muscular (VISSER et al., 2002; SCHAAP et al., 2009; WESTBURY et al., 2018).

A sarcopenia é uma doença muscular progressiva, caracterizada pela perda de massa muscular esquelética, baixa força muscular e baixo desempenho físico. Está relacionada com o aumento da probabilidade de eventos adversos, como quedas, fraturas,

incapacidade física e mortalidade e, quando não tratada, pode acarretar grandes custos em saúde. Além de estar associada ao envelhecimento, a sarcopenia também pode ocorrer de forma secundária a outras doenças, como as de base inflamatória (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Diante das possibilidades de desfechos adversos da sarcopenia e da sua associação com o estado inflamatório, uma melhor compreensão desses fatores pode auxiliar no norteamento de medidas de intervenção em saúde que contribuam para a preservação do estado de saúde e funcionalidade do idoso.

ENVELHECIMENTO DO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

O músculo esquelético é fundamental não apenas para a motricidade, como também para a homeostase metabólica, devido à sua participação primordial na captação de glicose, armazenamento de glicogênio, oxidação de lipídios, liberação de aminoácidos e produção de energia. Também está indiretamente envolvido na resposta imune, pois funciona como um reservatório de aminoácidos prontamente disponíveis para as células imunológicas (TOURNADRE et al., 2019). Além de ser alvo de diversos hormônios, o músculo esquelético é considerado um órgão secretor de moléculas denominadas mioquinas, com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas e envolvidas em processos inflamatórios (STEFANAKI et al., 2018).

A saúde e funcionalidade muscular dependem do funcionamento adequado das mitocôndrias, da sua densa vasculatura, a qual fornece os substratos energéticos necessários, e do balanço entre produção e degradação das fibras contráteis (STEFANAKI et al., 2018). A atrofia muscular relacionada ao envelhecimento é o tipo mais comum de atrofia muscular em humanos (LARSSON et al., 2019) e se deve ao declínio gradual na síntese de proteínas musculares, incluindo aquelas presentes no aparato contrátil e nas mitocôndrias, juntamente com o comprometimento do controle da proteólise (TOURNADRE et al., 2019).

Essa perda de massa muscular ocorre principalmente à custa das fibras do tipo II, de contração rápida (TOURNADRE et al., 2019). Acredita-se que isso se deve, provavelmente, tanto à perda de unidades motoras quanto à reinervação para fibras do tipo I (HUNTER et al., 2019; SCIORATI et al., 2020), de contração lenta e característica oxidativa. Além da redução no número, as fibras se tornam menores e mais finas, ocorre o acúmulo de fibras anormais, dentre outras alterações na arquitetura muscular (MITCHELL et al., 2012).

Diversos fatores podem predispor essa atrofia muscular no envelhecimento, como atrito dos telômeros, alterações epigenéticas, disfunção mitocondrial, desequilíbrios hormonais, sedentarismo, alimentação inadequada e a inflamação crônica, sistêmica e

de baixo grau relacionada à idade (REZUS et al., 2020). O idoso apresenta um padrão de desequilíbrio entre estímulos catabólicos, que podem ser induzidos por citocinas inflamatórias e tendem a estar aumentados, favorecendo a degradação muscular, e anabólicos, que promovem a síntese proteica e estão diminuídos no envelhecimento (PASINI et al., 2018).

Durante o estado pós-absortivo ou períodos de jejum, a taxa de catabolismo muscular supera a taxa de síntese proteica, processo que é compensado com a alimentação, em que a disponibilidade de aminoácidos e a liberação de insulina estimulam a síntese e inibem a degradação muscular. Esse mecanismo de equilíbrio é conhecido como *turn-over* proteico (MCGLORY et al., 2019). O idoso apresenta um comprometimento dessa resposta anabólica pós-prandial, ou seja, há um prejuízo na síntese proteica em resposta à ingestão de alimentos. Tal fenômeno é conhecido como resistência anabólica e resulta em um balanço proteico negativo, com um declínio constante nas reservas de proteína do idoso (TOURNADRE et al., 2019).

As células satélites também são afetadas durante o envelhecimento do músculo esquelético. Essas células estão localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema, dentro das fibras musculares, e são ativadas em resposta a estímulos como exercício físico, lesões ou estresse mecânico, sendo responsáveis pelos processos de reparo e regeneração muscular. Durante o envelhecimento, entretanto, ocorre a diminuição no número de células satélites e de muitos dos fatores que as estimulam (PASCUAL-FERNÁNDEZ et al., 2020).

Ademais, a desregulação da expressão gênica muscular também parece estar envolvida nos processos de envelhecimento do músculo esquelético, provavelmente relacionada a microRNAs (miRNA) (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019), que são pequenos RNA não codificantes endógenos os quais participam do controle da expressão gênica e, no músculo, estão envolvidos em processos como crescimento, desenvolvimento e manutenção da massa muscular e função (BARBIERA et al., 2020).

Além da massa, alterações na força também são destacadas no envelhecimento. Essa redução da força muscular relacionada à idade é chamada dinapenia (CLARK; MANINI, 2008) e estima-se que ocorra em uma taxa 2 a 5 vezes mais rápida, em comparação com a perda de massa muscular, sendo um importante preditor de incapacidade e morte em idosos (MITCHELL et al., 2012).

Diante desse cenário, as doenças crônicas ocupam um lugar de destaque, podendo atingir os domínios funcionais da população idosa (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2012). Desarranjos no metabolismo proteico em pacientes com doenças crônicas, especialmente os mais velhos, podem aumentar o risco de desenvolver complicações fatais, afetando não apenas o sistema musculoesquelético, como o cardiovascular, respiratório, imune e o balanço hidroeletrólítico (PASINI et al., 2018).

SARCOPENIA

Em 1989, Irwin Rosenberg descreveu a crescente atenção dada à relação entre perda de a massa magra e a muscular e alterações na funcionalidade de idosos, refletindo em uma maior tendência à admissão em instituições de longa permanência (ILPI), perda de independência e aumento de fraqueza, quedas e fraturas. O autor destaca que provavelmente nenhum declínio relacionado ao envelhecimento é tão impactante quanto o de massa magra ou muscular e a sua capacidade de afetar a deambulação, mobilidade, consumo energético e de nutrientes, independência e respiração em idosos. Diante desse fenômeno e da necessidade de maior atenção pela comunidade médica e científica, Rosenberg o denominou pela primeira vez como sarcopenia (do grego: “sarx” = carne; “penia” = perda) (ROSEMBERG, 1997).

É importante notar que, a partir da publicação da atualização do Consenso Europeu de Sarcopenia (EWGSOP2) em 2019, a perda de força se sobrepôs à perda de massa muscular como determinante principal da doença. Além disso, a qualidade muscular é um termo que ganhou destaque nos estudos em sarcopenia e se refere aos aspectos micro e macroscópicos da arquitetura e composição da massa muscular, que também são prejudicados nessa desordem (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Uma revisão sistemática avaliou estudos que comparavam prevalências de sarcopenia, classificada pelo Consenso Europeu de 2010 e de 2019, e identificou que o critério mais antigo resultou em uma prevalência de 17,7%, enquanto a sua atualização resultou em 11% (FERNANDES et al., 2021).

Outra mudança importante ocorrida em sua definição é que, até a alguns anos atrás, a sarcopenia era entendida como uma síndrome geriátrica. Mesmo não podendo ser considerada uma mera consequência do envelhecimento, era assim descrita por conta das alterações fisiológicas que a predisõem, da sua alta prevalência em idosos e das consequências negativas para essa população (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Hoje, entretanto, sabe-se que a sarcopenia não é exclusividade do envelhecimento e pode acometer indivíduos mais jovens, sobretudo devido à desnutrição, a doenças crônicas e inflamação (MEYER; VALENTINI, 2019). A sarcopenia é, portanto, classificada em primária, quando está associada apenas ao envelhecimento e não tem outra causa aparente, e secundária, quando acomete o sujeito em decorrência de uma doença sistêmica, especialmente as que envolvem processos inflamatórios, inatividade física e ingestão nutricional inadequada (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A sarcopenia está associada com consequências importantes, como maior risco de mortalidade (LANDI et al., 2013; BEAUDART et al., 2017; XU et al., 2021), declínio funcional, maior taxa de quedas e incidência de hospitalização (BEAUDART et al., 2017). Além de piores desfechos em saúde, também já foi observada a relação da sarcopenia e seus componentes com pior qualidade de vida, avaliada por diferentes questionários

subjetivos (TSEKOURA et al., 2017), demonstrando o impacto global dessa síndrome geriátrica.

De acordo com o algoritmo proposto pelo EWGSOP2, o diagnóstico de sarcopenia requer um procedimento gradual, com testes subsequentes para avaliar baixa força muscular, baixa massa muscular e baixo desempenho físico. A partir disso, três possíveis desfechos devem ser encontrados: 1) Sarcopenia provável: quando há redução da força muscular; 2) Sarcopenia confirmada: quando há redução de força e massa muscular e 3) Sarcopenia severa: quando há redução de força e massa muscular e baixo desempenho físico (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Uma metanálise avaliou o impacto de diferentes critérios diagnósticos na prevalência de sarcopenia em idosos e identificou que considerar os critérios de força e desempenho físico resultou em uma das estimativas de prevalência mais baixas, enquanto as prevalências mais altas eram observadas ao se considerar apenas o critério antigo de massa muscular que, por sua vez, também é influenciado pelos diferentes pontos de corte utilizados (MAYHEW et al., 2019). Além disso, os novos critérios do EWGSOP2 parecem resultar em menor prevalência de sarcopenia quando se compara ao consenso de 2010 (FREITAS et al., 2020; SHAFIEE et al., 2020), tornando-o um instrumento mais específico para detecção da doença.

Além dos diferentes critérios diagnósticos e pontos de corte utilizados nos estudos ao longo dos anos, a prevalência de sarcopenia também é fortemente influenciada pelo ambiente em que o idoso está inserido, sendo muito maior em hospitalizados e institucionalizados em comparação a idosos de comunidade (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019). Estudo realizado na cidade de Salvador observou que a prevalência de sarcopenia em idosos residentes de ILPI foi de 72,2% (MESQUITA et al., 2017). Ademais, considerando a sua alta prevalência e consequências para o indivíduo acometido, é esperado que a sarcopenia esteja relacionada com altos custos diretos e indiretos em saúde (NORMAN; OTTEN, 2019).

INFLAMAÇÃO E ENVELHECIMENTO: *INFLAMMAGING*

Sabe-se que a inflamação é um processo essencial para a defesa do organismo. Do ponto de vista evolutivo, essa proteção é fundamental para garantir a sobrevivência dos seres humanos jovens em idade reprodutiva. Entretanto, o crescente aumento da expectativa de vida impõe ao sistema imune uma exposição crônica a antígenos, por muito mais décadas do que os nossos ancestrais (FRANCESCHI et al., 2007). O termo *Inflammaging* foi cunhado por Franceschi e colaboradores (2000) para indicar a redução da capacidade do organismo de responder a fatores estressores com o

envelhecimento e o aumento desses mediadores pró-inflamatórios circulantes, resultando em um estado inflamatório crônico.

O processo de envelhecimento está, portanto, relacionado com o aumento de marcadores pró-inflamatórios (ZEMBRON-LANCY et al., 2019; ITO et al., 2021), como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resultando no aumento da produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, como a proteína C reativa (PCR) (PASCUAL-FERNÁNDEZ et al., 2020). Diferentemente da inflamação aguda, benéfica para a defesa do hospedeiro, o *inflammaging* se caracteriza por ser uma inflamação de baixo grau e persistente, resultando em degeneração tecidual (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014). Nesse caso, a inflamação não é desencadeada em resposta a uma infecção, também sendo chamada de “inflamação estéril” (CHEN; NUÑEZ, 2010; PICCA et al., 2018).

A IL-6 é uma citocina inflamatória, produzida principalmente pelo fígado, que participa da reação de fase aguda. Entretanto, a IL-6 liberada pelo músculo esquelético em resposta à contração, como no exercício físico, atua como mediador anti-inflamatório, induzindo a expressão de outras citocinas anti-inflamatórias e melhorando o metabolismo energético, sobretudo o da glicose (GOMARASCA; BANFI; LOMBARDI, 2020). Devido às suas propriedades pró e anti-inflamatórias, o papel da IL-6 na sarcopenia ainda é dúvida (ITO et al., 2021).

A diferença entre as suas vias de ação parece ser dependente da liberação de TNF- α : enquanto na inflamação aguda há um aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α , acompanhado pela elevação de IL-6, no exercício físico o aumento de IL-6 não é precedido pela liberação de TNF- α (GOMARASCA; BANFI; LOMBARDI, 2020). O potencial inflamatório dessa citocina merece destaque, sobretudo, pela sua alta correlação com mortalidade e doenças em idosos, dentre elas, a sarcopenia (FRANCESCHI et al., 2017).

Já a PCR é uma proteína de fase aguda, pertencente à família das pentraxantinas, produzida predominantemente no fígado em resposta aos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Durante a inflamação, a PCR se liga a células danificadas, necróticas e microbianas, promove a fagocitose por neutrófilos e macrófagos, ativa o sistema complemento e ativa neutrófilos e monócitos, promovendo a secreção de mais citocinas pró-inflamatórias (GIUDICE; GANGESTAD, 2018).

A PCR participa, portanto, da imunidade inata e seus níveis se mostram elevados em diversas condições inflamatórias, como artrite reumatoide, algumas doenças cardiovasculares e infecções (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Os níveis de PCR sofrem pouca influência do uso de medicamentos, a menos que sejam utilizados para tratar a causa base do estímulo de fase aguda, o que torna a PCR um importante biomarcador não específico de inflamação (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

Durante a inflamação, também ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO), que causam danos oxidativos em diferentes tecidos e, como consequência,

promovem a liberação adicional de citocinas pró-inflamatórias, originando um ciclo vicioso que alimenta esse estado inflamatório crônico e sistêmico (SERGIO, 2008). O papel da mitocôndria na interface entre estresse oxidativo e *inflammaging* também deve ser destacado, uma vez que há uma grande produção de ERO como subproduto da produção mitocondrial de ATP, resultando em danos ao DNA mitocondrial (DNAMt). A função mitocondrial é reduzida no envelhecimento, potencializando esses danos devido ao acúmulo de moléculas de DNAMt mutantes e favorecendo o surgimento de doenças relacionadas à idade (FRANCESCHI et al., 2007).

Nesse contexto, um dos mecanismos propostos para explicar o *inflammaging* é o acúmulo tanto de macromoléculas, quanto de células danificadas que ocorrem no envelhecimento. Esses fragmentos são reconhecidos pelo sistema imune inato, de forma similar a um patógeno, induzindo a sua ativação de forma desnecessária (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014; FRANCESCHI et al., 2017). Os macrófagos ganham destaque nesse processo por iniciarem a ativação de mediadores inflamatórios em resposta a patógenos (LINEHAN; FITZGERALD, 2015).

Outro mecanismo diz respeito à senescência celular. As células senescentes têm um fenótipo secretor, caracterizado pela liberação de numerosas citocinas pró-inflamatórias que modificam o microambiente tecidual e alteram a função de células próximas. Com o envelhecimento, ocorre o acúmulo dessas células em vários tecidos e acredita-se que conduzam a doenças relacionadas à idade (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014). Em concordância, foram observadas alterações na expressão gênica de células satélites envelhecidas, acompanhadas pelo aumento de mediadores pró-inflamatórios. Acredita-se que tais alterações possam contribuir para a diminuição da função e da capacidade regenerativa das fibras musculares característica da sarcopenia (BUDAI; BALOGH; SARANG, 2018).

Embora esses mediadores inflamatórios possam estar aumentados, mesmo em idosos que não têm doenças crônicas (BIAN et al., 2017), o *inflammaging* permeia boa parte das doenças relacionadas ao envelhecimento. A literatura evidencia que esse estado inflamatório está associado e é preditivo de muitos dos fenótipos do envelhecimento, como mudanças na composição corporal, produção e utilização de energia, homeostase metabólica, senescência imunológica e saúde neuronal (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014).

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO E SARCOPENIA

Já está bem documentado na literatura que níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios estão relacionados com uma maior perda de performance física, força e massa muscular (SCHAAP et al., 2006; MENG et al., 2015; GROSICKI et al., 2020; TUTTLE;

THANG; MAIER, 2020), e que níveis elevados de biomarcadores inflamatórios estão mais elevados em indivíduos sarcopênicos, em comparação aos não sarcopênicos (HIDA et al., 2018; RONG et al., 2018; ÖZTÜRK et al., 2018; LI et al., 2019; ZHAO et al., 2020).

Em concordância, a análise de biomarcadores de idosos frágeis e pré-frágeis demonstrou que, hierarquicamente, citocinas inflamatórias parecem ser mediadores secundários na patogênese da sarcopenia (NG et al., 2018). De forma similar, a análise da assinatura inflamatória de idosos com sarcopenia e síndrome da fragilidade foi marcada por níveis elevados de PCR, além de proteína indutora de interferon-gama (IP-10) e P-selectina (MARZETTI et al., 2019). Também já foi encontrado um perfil similar de marcadores inflamatórios entre sarcopênicos e pré-sarcopênicos, sugerindo que tais alterações antecedem o surgimento da sarcopenia e, em parte, podem desempenhar um papel causativo na patogênese da doença (LI et al., 2019).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias contribuem para o catabolismo do músculo esquelético. Um dos mecanismos propostos é que as citocinas ativam os fatores de transcrição fator nuclear kappa B (NFκB) e *forkhead box O* (FoxO) no músculo, resultando em proteólise (WELCH et al., 2018). Os fatores de transcrição da família FoxO parecem estar relacionados com o estímulo às vias catabólicas por meio da ativação de moléculas como atrogina-1 e *muscle RING-finger protein-1* (MuRF-1), que estão relacionadas com a degradação proteica por meio do sistema ubiquitinaproteassoma e mecanismos autofágicos (PASCUAL-FERNÁNDEZ et al., 2020).

A sarcopenia está associada com a perda de mitocôndrias musculares e enzimas mitocondriais, impactando consequentemente na produção de energia na forma de ATP. Essa disfunção mitocondrial relacionada ao envelhecimento contribui para o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO), que alteram a função das miofibrilas, motoneurônios e o retículo sarcoplasmático, além de prejudicarem a regeneração muscular (TOURNADRE et al., 2019), sobretudo porque o músculo esquelético é um tecido altamente dependente do metabolismo oxidativo, o que o torna muito suscetível ao dano causado pela superprodução de ERO, afetando negativamente a sua função (NEMES et al., 2018). Dessa forma, o estresse oxidativo mitocondrial, em conjunto com a inflamação, parecem ser fatores primordiais na etiologia da perda de massa e da função muscular (HUNTER et al., 2019).

Uma vez que a insulina está envolvida no processo de síntese proteica muscular, a resistência à ação desse hormônio, favorecida por citocinas inflamatórias, é outro mecanismo proposto para explicar a associação entre sarcopenia e inflamação (BIAN et al., 2017). Esse prejuízo na sinalização intracelular de insulina leva à supressão do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), resultando na redução da fosforilação de proteína quinase B (Akt) e consequente estímulo a mecanismos de proteólise muscular (WANG; MITCH, 2013).

Durante o processo inflamatório latente, TNF- α ativa células endoteliais vasculares locais, estimulando óxido nítrico e o consequente aumento da vascularização, permitindo a passagem de mediadores pro-inflamatórios (PASCUAL-FERNÁNDEZ et al., 2020). TNF- α também é capaz de atuar diretamente na célula muscular e acelerar a degradação proteica, mediada por ERO de origem mitocondrial e NF- κ B, resultando na ativação do sistema ubiquitinaproteassoma (REID; LI, 2001). Em animais, já foram observados maiores níveis de TNF- α nos músculos dos idosos, em comparação aos jovens (LI et al., 2020; PARK et al., 2021), e que o bloqueio farmacológico dessa molécula inflamatória preveniu a reorganização tecidual, a perda de fibras tipo II e o declínio da força muscular, além de aumentar a expectativa de vida em camundongos (SCIORATI et al., 2020).

Ademais, IL-6 e TNF- α atenuam a síntese proteica após uma refeição ou exercício, contribuindo para a resistência anabólica (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014), como observado em um estudo com ratos, em que a presença da inflamação de baixo grau, característica do envelhecimento, prejudicou a síntese proteica pós-prandial (BALAGE et al., 2010), acentuando ainda mais a resistência anabólica descrita anteriormente. Nota-se, portanto, que esses mediadores inflamatórios atuam tanto no estímulo ao catabolismo, quanto na diminuição do anabolismo muscular, além de impactar na sua função, favorecendo a sarcopenia.

No estudo de Öztürk e colaboradores (2018), os níveis de PCR eram maiores em indivíduos sarcopênicos, em comparação aos não-sarcopênicos (ÖZTÜRK et al., 2018). Em concordância, uma metanálise concluiu que, dentre os três biomarcadores inflamatórios analisados (PCR, IL-6 e TNF- α), PCR foi o único cujos níveis elevados se associou com a sarcopenia (BANO et al., 2017). Cabe ressaltar que os estudos incluídos utilizaram apenas o critério antigo de massa muscular. Por outro lado, uma metanálise recente demonstrou que tanto a PCR como a PCR ultrasensível (PCR-us) se associaram com prejuízos na força muscular (SHOKRI-MASHHADI et al., 2021).

Em contrapartida, no estudo conduzido por Ito e colaboradores (2021), embora TNF- α tenha sido identificado como fator de risco para baixa massa muscular, seus níveis foram menores dentre os idosos com baixa massa muscular. O mesmo aconteceu com a PCR, dentre os não idosos. Ademais, outras citocinas inflamatórias não demonstraram diferença significativa entre idosos com massa muscular normal ou baixa (ITO et al., 2021).

É importante destacar que muitos dos estudos publicados até então utilizam o antigo critério diagnóstico de sarcopenia, que considera a massa muscular como único ou principal parâmetro. Entretanto, além da massa muscular, níveis elevados de mediadores inflamatórios também se relacionam com pior força, performance (CESARI et al., 2004) e capacidade funcional em idosos (ZEMBRON-LANCY et al., 2019).

Menores níveis de força de preensão manual em idosos estão associados a níveis elevados de IL-6 (MIKÓ et al., 2018), TNF- α (TAKEUCHI et al., 2018), PCR (WESTBURY et al., 2018) e PCR-us (HIDA et al., 2018; KIM et al., 2018). Níveis de IL-6 também se associaram inversamente com a força de extensão da perna em idosos com mobilidade reduzida e presença de inflamação crônica de baixo grau (CUSTODERO et al., 2020). Níveis elevados de PCR-us se associaram com pior performance em pacientes em hemodiálise (PAJEK et al., 2018) e com menor massa muscular e função física em adultos e idosos (HIDA et al., 2018).

Em idosos de comunidade, a inflamação crônica influenciou negativamente em parâmetros de ativação muscular, reforçando sua relação com a fraqueza muscular associada à idade (ARNOLD et al., 2018). Já em idosos pré-frágeis e frágeis, maiores níveis circulantes de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-8) resultaram em um menor ganho de força, após seis meses de treinamento resistido, embora não tenha sido observada influência na massa magra. Entretanto, deve-se ressaltar que os ganhos de massa muscular nem sempre acompanham os ganhos de força, visto que esta última costuma apresentar resultados mais expressivos, mesmo sem maiores alterações na massa (HANGELBROEK et al., 2018).

INTERFACE ENTRE SARCOPENIA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

A sarcopenia também pode ser observada em doenças crônicas debilitantes, doenças inflamatórias e autoimunes (PÉREZ-BAOS et al., 2018) e sua progressão é acelerada em condições marcadas pela inflamação crônica (PASCUAL-FERNÁNDEZ et al., 2020).

A associação entre inflamação e sarcopenia já foi verificada na presença de diferentes condições clínicas de base inflamatória, como câncer (LIN et al., 2018; MATSUNAGA et al., 2019), doença renal crônica dialítica (KAMIJO et al., 2018; FURTADO et al., 2020) e artrite reumatoide (MOCHIZUKI et al., 2019). O estudo de Wu e colaboradores (2021) demonstrou que tanto níveis elevados de PCR, quanto a presença de doenças crônicas, foram associados com um maior risco de sarcopenia provável.

Em pacientes com câncer colorretal, um maior Escore de Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm), que inclui valores séricos de PCR e albumina, associou-se com sarcopenia (MCSORLEY et al., 2018) e com menor índice e densidade de massa muscular esquelética (DOLAN et al., 2019). Essa associação também foi observada em pacientes em estágios de recuperação de AVC. Um dos mecanismos propostos para explicar essa relação é a própria existência de doenças subjacentes, cujas respostas inflamatórias possam ter vindo a desencadear a sarcopenia (YOSHIMURA et al., 2018).

Tanto a presença de sarcopenia, quanto de inflamação sistêmica, foram associadas com menor sobrevida e pior prognóstico em pacientes oncológicos (MATSUNAGA et

al., 2019), bem como a associação de ambas (LEE et al., 2020; LEE et al., 2021), demonstrando não apenas a influência mútua, mas o efeito sinérgico entre inflamação e sarcopenia em diferentes condições clínicas.

Alguns estudos, entretanto, não demonstram essa relação. Apesar de utilizarem critérios diagnósticos e parâmetros inflamatórios diferentes, a associação entre inflamação e sarcopenia não foi observada em pacientes com DRC, tanto adultos (MARINI et al., 2018), quanto idosos (VETTORETTI et al., 2019), nem em pacientes com osteoartrite (KURITA et al., 2019). Em idosos com DM2, também não foi encontrada associação entre marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α) e massa ou força muscular. Entretanto, houve associação com estresse oxidativo (HOU et al., 2020).

Pode-se observar que, embora seja sugerido que a sarcopenia primária relacionada à idade se diferencia da sarcopenia secundária devido à presença de doença crônica ou perda de mobilidade, tal distinção é difícil de fazer na prática, uma vez que os idosos costumam apresentar múltiplas comorbidades (TOURNADRE et al., 2019) e que o *inflammaging* pode se sobrepor à inflamação relacionada à doença (CEREDA; VERONESE; CACCIALANZA, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude do envelhecimento populacional, nota-se que a sarcopenia é um importante problema de saúde pública, que torna o idoso mais vulnerável e suscetível a desfechos adversos, como incapacidade funcional, risco de quedas, aumento do tempo de hospitalização e mortalidade, além de acarretar custos elevados em saúde.

Durante o envelhecimento ocorre a presença de um estado inflamatório crônico, sistêmico e de baixo grau, denominado *inflammaging*, associado ao aumento do catabolismo e à redução do anabolismo do músculo esquelético. Dessa forma, o *inflammaging* se relaciona com o surgimento e o agravamento da sarcopenia em idosos, configurando-se como um importante processo a ser investigado.

Nesse contexto, uma melhor compreensão da interface entre sarcopenia e inflamação é relevante, a fim de auxiliar no norteamiento de medidas de intervenção em saúde que contribuam para a preservação do estado de saúde e a funcionalidade do idoso, sobretudo nos hospitalizados, institucionalizados e que apresentam múltiplas comorbidades, visto que estes tendem a apresentar um estado inflamatório mais acentuado e são mais severamente afetados pelos desfechos negativos da sarcopenia, ressaltando a importância de estudos que contemplem tais particularidades.

REFERÊNCIAS

- ARNOLD, Pauline *et al.* Reaction time in healthy elderly is associated with chronic low-grade inflammation and advanced glycation and product. *Experimental Gerontology*, v. 108, p. 118-124, 2018.
- BALAGE, Michèle *et al.* Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 21, n. 4, p. 325-331, 2010.
- BANO, Giulia *et al.* Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, v. 96, p. 10-15, 2017.
- BARBIERA, Alessandra *et al.* Nutrition and microRNAs: novel insights to fight sarcopenia. *Antioxidants*, v. 9, n. 10, p. 951, 2020.
- BEAUDART, Charlotte *et al.* Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, v. 12, n. 1, p. e0169548, 2017.
- BIAN, Ai-Lin *et al.* A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *European Journal of Medical Research*, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2017.
- BUDAI, Zsofia; BALOGH, Laszlo; SARANG, Zsolt. Altered gene expression. Of muscle satellite cells contributes to age-related sarcopenia in mice. *Current Aging Science*, v. 11, n. 3, p. 165-172, 2018.
- CEREDA, Emanuele; VERONESE, Nicola; CACCIALANZA, Riccardo. The final word on nutritional Screening and assessment in older persons. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 21, n. 1, p. 24-29, 2018.
- CESARI, Matteo *et al.* Inflammatory markers and physical performance in older persons: the In-CHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 59, n. 3, p. M242-M248, 2004.
- CHEN, Grace Y.; NUÑEZ, Gabriel. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, n. 12, p. 826-837, 2010.
- CLARK, Brian C.; MANINI, Todd M. Sarcopenia \neq dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 63, n. 8, p. 829-834, 2008.
- CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. *et al.* Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2010.
- CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.
- CRUZ-JENTOFT, Alfonso J.; SAYER, Avan A. Sarcopenia. *The Lancet*, v. 393, n. 10191, p. 2636-2646, 2019.
- CUSTODERO, Carlo *et al.* The relationship between interleukin-6 levels and physical performance in mobility-limited older adults with chronic low-grade inflammation: the ENRGISE Pilot study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 90, p. 104131, 2020.
- DOLAN, Ross D. *et al.* The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 10, n. 1, p. 111-122, 2019.

- FERNANDES, Lara Vilar *et al.* Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clinical and Experimental Research*, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1007/s40520-021-01951-7.
- FRANCESCHI, Claudio *et al.* Inflammaging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 908, n. 1, p. 244-254, 2000.
- FRANCESCHI, Claudio. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutrition Reviews*, v. 65, n. suppl_3, p. S173-S176, 2007.
- FRANCESCHI, Claudio; CAMPISI, Judith. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 69, n. Suppl_1, p. S4-S9, 2014.
- FRANCESCHI, Claudio *et al.* Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 28, n. 3, p. 199-212, 2017.
- FREITAS, Mauren M. *et al.* Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental Gerontology*, v. 132, p. 110835, 2020.
- FURTADO, Elane Viana Hortegal *et al.* Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Nutrición Hospitalaria: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, v. 37, n. 4, p. 855-862, 2020.
- GIUDICE, Marco; GANGESTAD, Steven W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 70, p. 61-75, 2018.
- GOMARASCA, Marta; BANFI, Giuseppe; LOMBARDI, Giovanni. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in Clinical Chemistry*, v. 94, p. 155-218, 2020.
- GROSICKI, Gregory J. *et al.* Circulating interleukin-6 is associated with skeletal muscle strength, quality, and functional adaptation with exercise training in mobility-limited older adults. *The Journal of Frailty & Aging*, v. 9, n. 1, p. 57-63, 2020.
- HANGELBROEK, Roland WJ *et al.* Attenuated strength gains during prolonged resistance exercise training in older adults with high inflammatory status. *Experimental Gerontology*, v. 106, p. 154-158, 2018.
- HIDA, Tetsuro *et al.* Sarcopenia and physical function are associated with inflammation and arteriosclerosis in community-dwelling people: the Yakumo study. *Modern Rheumatology*, v. 28, n. 2, p. 345-350, 2018.
- HOU, Liming *et al.* Changes and Risk Factors of Skeletal Muscle Mass and Strength in Patients with Type 2 Diabetes over 60 Years Old: A Cross-Sectional Study from China. *Journal of Diabetes Research*, v. 2020, 2020.
- HUNTER, Gary R. *et al.* Sarcopenia and its implications for metabolic health. *Journal of Obesity*, v. 2019, 2019.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Projeções da população: Brasil e unidades da federação*. 2. ed. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://goo.gl/y1UwJc>.
- ITO, Sadayuki *et al.* Association between low muscle mass and inflammatory cytokines. *BioMed Research International*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5572742>.

- KAMIJO, Yuka *et al.* Sarcopenia and frailty in PD: impact on mortality, malnutrition, and inflammation. *Peritoneal Dialysis International*, v. 38, n. 6, p. 447-454, 2018.
- KIM, Beom-Jun *et al.* Inverse relationship between serum hsCRP concentration and handgrip strength in older adults: a nationwide population-based study. *Aging (Albany NY)*, v. 10, n. 8, p. 2051, 2018.
- KURITA, Noriaki *et al.* Disentangling associations between serum muscle biomarkers and sarcopenia in the presence of pain and inflammation among patients with osteoarthritis: the SPSS-OK Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, v. 27, n. 2, p. 56-63, 2021.
- LANDI, Francesco *et al.* Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age and Ageing*, v. 42, n. 2, p. 203-209, 2013.
- LARSSON, Lars *et al.* Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 1, p. 427-511, 2019.
- LEE, Byung min *et al.* Prognostic significance of sarcopenia in advanced biliary tract cancer patients. *Frontiers in Oncology*, v. 10, n. 1581, p. 1-11, 2020.
- LEE, Jie *et al.* Sarcopenia and systemic inflammation synergistically impact survival in oral cavity cancer. *The Laryngoscope*, v. 131, n. 5, p. E1530-E1538, 2021.
- LI, Chun-wei *et al.* Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 10, n. 3, p. 586-600, 2019.
- LI, Jinbo *et al.* TNF receptor-associated factor 6 mediates TNF α -induced skeletal muscle atrophy in mice during aging. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 35, n. 8, p. 1535-1548, 2020.
- LIN, Ji *et al.* Sarcopenia is associated with the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in operable gastric cancer patients: a prospective study. *Cancer management and research*, v. 10, p. 4935, 2018.
- LINEHAN, E.; FITZGERALD, Denise. Aging and the immune system: focus on macrophages. *European Journal of Microbiology and Immunology*, v. 5, n. 1, p. 14-24, 2015.
- LONDHE, Priya; GUTTRIDGE, Denis C. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone*, v. 80, p. 131-142, 2015.
- MARINI, Ana C. *et al.* Pre-sarcopenia in patients undergoing hemodialysis: Prevalence and association with biochemical parameters. *Clinical nutrition ESPEN*, v. 28, p. 236-238, 2018.
- MARZETTI, Emanuele *et al.* Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Experimental Gerontology*, v. 122, p. 129-138, 2019.
- MATSUNAGA, Tomoyuki *et al.* Prognostic significance of sarcopenia and systemic inflammatory response in patients with esophageal cancer. *Anticancer Research*, v. 39, n. 1, p. 449-458, 2019.
- MAYHEW, A. J. *et al.* The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age and Ageing*, v. 48, n. 1, p. 48-56, 2019.

- MCGLORY, Chris *et al.* The impact of exercise and nutrition on the regulation of skeletal muscle mass. *The Journal of Physiology*, v. 597, n. 5, p. 1251-1258, 2019.
- MCSORLEY, Stephen T. *et al.* The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clinical Nutrition*, v. 37, n. 4, p. 1279-1285, 2018.
- MENG, Yongxia *et al.* Relationship of anabolic and catabolic biomarkers with muscle strength and physical performance in older adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2015.
- MESQUITA, Alice Ferreira *et al.* Factors associated with sarcopenia in institutionalized elderly. *Nutricion Hospitalaria*, v. 34, n. 2, p. 345-351, 2017.
- MEYER, Fatuma; VALENTINI, Luzia. Disease-related malnutrition and sarcopenia as determinants of clinical outcome. *Visceral Medicine*, v. 35, n. 5, p. 282-291, 2019.
- MIKÓ, Alexandra *et al.* Gender differences in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.
- MITCHELL, William Kyle *et al.* Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in physiology*, v. 3, p. 260, 2012.
- MOCHIZUKI, Takeshi *et al.* Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International*, v. 19, n. 9, p. 907-912, 2019.
- NEMES, Roland *et al.* Reactive oxygen and nitrogen species regulate key metabolic, anabolic, and catabolic pathways in skeletal muscle. *Antioxidants*, v. 7, n. 7, p. 85, 2018.
- NG, Tze Pin *et al.* Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. *Aging Cell*, v. 17, n. 6, p. e12842, 2018.
- NORMAN, Kristina; OTTEN, Lindsey. Financial impact of sarcopenia or low muscle mass-A short review. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 4, p. 1489-1495, 2019.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família*. Brasília: OPAS, 2012.
- ÖZTÜRK, Zeynel Abidin *et al.* Is increased neutrophil lymphocyte ratio remarking the inflammation in sarcopenia? *Experimental Gerontology*, v. 110, p. 223-229, 2018.
- PAJEK, Maja *et al.* Association of uremic toxins and inflammatory markers with physical performance in dialysis patients. *Toxins*, v. 10, n. 10, p. 403, 2018.
- PARK, Sunmin *et al.* Long-term silk peptide intake promotes skeletal muscle mass, reduces inflammation, and modulates gut microbiota in middle-aged female rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 137, p. 111415, 2021.
- PASCUAL-FERNÁNDEZ, Jorge *et al.* Sarcopenia: Molecular pathways and potential targets for intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 22, p. 8844, 2020.
- PASINI, Evasio *et al.* Protein-amino acid metabolism disarrangements: The hidden enemy chronic age-related conditions. *Nutrients*, v. 10, n. 4, p. 391, 2018.

- PEPYS, Mark B. *et al.* C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003.
- PÉREZ-BAOS, Sandra *et al.* Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. 409, p. 1-14, 2018.
- PICCA, Anna *et al.* Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders. *Rejuvenation Research*, v. 21, n. 4, p. 350-359, 2018.
- REID, Michael B.; LI, Yi-Ping. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory Research*, v. 2, n. 5, p. 1-4, 2001.
- REZUŞ, Elena *et al.* Inactivity and skeletal muscle metabolism: A vicious cycle in old age. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 2, p. 592, 2020.
- RONG, Yu-Dong *et al.* Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatrics*, v. 18, n. 1, p. 1-6, 2018.
- ROSENBERG, Irwin H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition*, v. 127, n. 5, p. 990S-991S, 1997.
- SCHAAP, Laura A. *et al.* Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American Journal of Medicine*, v. 119, n. 6, p. 526. e9-526. e17, 2006.
- SCHAAP, Laura A. *et al.* Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 64, n. 11, p. 1183-1189, 2009.
- SCIORATI, Clara *et al.* Pharmacological blockade of TNF α prevents sarcopenia and prolongs survival in aging mice. *Aging (Albany NY)*, v. 12, n. 23, p. 23497, 2020.
- SERGIO, G. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflammaging): anti-inflammaging remodelling of inflammaging, from robustness to frailty. *Inflammation Research*, v. 57, n. 12, p. 558-563, 2008.
- SHAFIEE, Gita *et al.* Comparison of EWGSOP-1 and EWGSOP-2 diagnostic criteria on prevalence of and risk factors for sarcopenia among Iranian older people: the Bushehr Elderly Health (BEH) program. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 19, p. 727-734, 2020.
- SHOKRI-MASHHADI, Nafiseh *et al.* Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Experimental Gerontology*, p. 111330, 2021.
- SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. 754, p. 1-11, 2018.
- STEFANAKI, Charikleia *et al.* Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones*, v. 17, n. 1, p. 33-43, 2018.
- TAKEUCHI, Mika *et al.* Elevated serum adiponectin and tumor necrosis factor- α and decreased transthyretin in Japanese elderly women with low grip strength and preserved muscle mass and insulin sensitivity. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 6, n. 1, p. e000537, 2018.
- TOURNADRE, Anne *et al.* Sarcopenia. *Joint Bone Spine*, v. 86, n. 3, p. 309-314, 2019.

- TSEKOURA, Maria *et al.* Sarcopenia and its impact on quality of life. *GeNeDis*, v. 987, p. 213-218, 2017.
- TUTTLE, Camilla SL; THANG, Lachlan AN; MAIER, Andrea B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, v. 64, n. 101185, p. 1568-1647, 2020.
- VETTORETTI, Simone *et al.* Sarcopenia is associated with malnutrition but not with systemic inflammation in older persons with advanced CKD. *Nutrients*, v. 11, n. 6, p. 1378, 2019.
- VISSER, Marjolein *et al.* Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 57, n. 5, p. M326-M332, 2002.
- WANG, Xiaonan H.; MITCH, William E. Muscle wasting from kidney failure: a model for catabolic conditions. *The international journal of biochemistry & cell biology*, v. 45, n. 10, p. 2230-2238, 2013.
- WELCH, Carly *et al.* Acute sarcopenia secondary to hospitalization - an emerging condition affecting older adults. *Ageing and Disease*, v. 9, n. 1, p. 151, 2018.
- WESTBURY, L. D. *et al.* Relationships between markers of inflammation and muscle mass, strength and function: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Calcified tissue international*, v. 102, n. 3, p. 287-295, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Decade of healthy aging: 2020-2030*. 2017. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_5.
- WU, Xin *et al.* Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PloSOne*, v. 16, n. 3, p. e0247617, 2021.
- XU, Jane *et al.* Sarcopenia is associated with mortality in adults: a systematic review and meta-analysis. *Gerontology*, p. 1-16, Jul. 2021. DOI: 10.1159/000517099
- YOSHIMURA, Yoshihiro *et al.* Systemic inflammation in the recovery stage of stroke: its association with sarcopenia and poor functional rehabilitation outcomes. *Progress in Rehabilitation Medicine*, v. 3, n. 20180011, p. 1-8, 2018.
- ZEMBRON-LACNY, Agnieszka *et al.* The relation of inflammaging with skeletal muscle properties in elderly men. *American Journal of Men's Health*, v. 13, n. 2, p. 1557988319841934, 2019.
- ZHAO, Wan-yu *et al.* The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 92, n. 104262, p. 1-15, 2021.



Floral original

*Original pintado com
a boca e os pés por
Maria Goreti Chagas*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

EFEITOS DA OZONIOTERAPIA NA DOR INFLAMATÓRIA MUSCULAR

Kelvin Borges Rocha de Souza
Marcio Cajazeira Aguiar

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição prevalente na população, constituindo-se num importante problema de saúde pública. Compreende um grupo de doenças que acometem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas adjacentes, podendo estar relacionada com fatores estruturais, neuromusculares, oclusais, psicológicos, cognitivos, comportamentais e sociais. Uma das principais queixas dos pacientes acometidos pela DTM é dor. Independentemente de sua natureza, quando instalada, a dor introduz modificações no comportamento psíquico, com aumento de tônus muscular e instalação de uma dor crônica e localizada, denominada de dor miofascial. Em geral, a dor miofascial acomete os músculos da mastigação e pode ser tratada com placas mio-relaxantes, laserterapia, fisioterapia, estimulação nervosa elétrica transcutânea, relaxantes musculares, anti-inflamatórios e analgésicos (CELAKIL et al., 2017a; CELAKIL et al., 2017b).

Uma opção para a atenuação da dor nos músculos mastigatórios seria a ozonioterapia. O ozônio é um gás natural encontrado na atmosfera ou produzido por meio de geradores, constituindo-se em um potente agente oxidante para fins terapêuticos (CELAKIL et al., 2017b). De caráter pouco invasivo, a ozonioterapia poderia ser uma importante opção para o tratamento da dor miofascial, em virtude dos possíveis efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios e do seu potencial para aumentar a oxigenação tecidual e estimular a resistência imunológica (MENÉNDEZ; CEPERO, 2008).

Contudo, há poucas evidências sobre a influência do ozônio na dor miofascial, especialmente em estudos empregando modelos animais. Sendo assim, tendo em vista o crescente interesse pela utilização dessa modalidade de terapia em Odontologia, o presente estudo investiga o efeito do ozônio em masseteres de ratos em um modelo

de dor inflamatória, analisa as evidências biológicas para viabilização da terapia, bem como discute sua ação frente ao uso no campo médico e odontológico.

DOR

A Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP) conceitua a dor como uma experiência sensitiva ou emocional desagradável, ligada a um dano tecidual, potencial ou já pré-existente, podendo ser caracterizada, de acordo com a intensidade e duração, em dor aguda ou crônica. A dor, independentemente de sua origem, pode trazer graves consequências, como comprometimento físico, psíquico e social para o indivíduo (MERSKEY; BOGDUK, 1994; CHAPMAN; GAVRIN, 1999). Uma condição de dor crônica muito comum na clínica e que afeta o sistema musculoesquelético é a dor miofascial.

DOR MIOFASCIAL

A síndrome da dor miofascial (SDM), também conhecida como síndrome dolorosa miofascial, é dolorosa e associada à presença de pontos gatilhos (*trigger-points*). Os pontos gatilhos são nódulos focais e muito sensíveis, localizados na porção mais tensa do músculo afetado. São dolorosos à palpação, estando, muitas vezes, acompanhados de espasmo muscular, limitação de movimento e fraqueza muscular. Caracteriza-se por uma dor percebida não apenas no local de origem, mas também à distância, sendo clinicamente descrita pelo paciente como uma dor irradiada que pode afetar a cabeça e pescoço (CHAPMAN; GAVRIN, 1999; ZAMPERINI, 2013; ROCHA FILHO, 2014).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOR MIOFASCIAL

Dados epidemiológicos indicam que aproximadamente 85% da população mundial apresenta queixa de dor miofascial, podendo ser de origem crônica ou aguda. A SDM é a principal causa de dor musculoesquelético e acomete preferencialmente indivíduos na faixa etária entre 30 e 60 anos, sendo mais prevalente em mulheres (cerca de 65% dos casos) (GIAMBERARDINO et al., 2011).

Fishbaine colaboradores (1986) e Friction (1990) observaram que a dor miofascial é a origem de 85% das lombalgias e 54,6% das cefaleias e das dores da região cervical, em estudo clínico com 164 pacientes, enquanto que Schiffman colaboradores (1990) demonstraram que 50% da população americana é portadora de dor miofascial nos músculos mastigatórios. Constitui-se em um sério problema de saúde pública, visto que pode agir como uma porta de entrada para outros quadros sintomáticos, afetando a

qualidade do sono do paciente e estimulando o aparecimento de distúrbios psicológicos, dentre eles, a ansiedade e a depressão (ZAMPERINI, 2013; ROCHA, MENDONÇA; ALENCAR, 2013; ROCHA FILHO, 2014).

ETIOLOGIA

A etiologia da dor miofascial é multifatorial e pode estar relacionada ao desequilíbrio postural, hábitos parafuncionais, traumas locais, estresse, distúrbios do sono e alterações nutricionais, sendo uma queixa comum na clínica odontológica. Essa condição está relacionada à presença de pontos dolorosos nos músculos e leva ao encurtamento das fibras musculares, tendões e ligamentos circunvizinhos. Nesses músculos, podem ser encontrados os *tender points* – pontos de gatilho, definidos como os pontos de intensa sensibilidade nos tecidos moles relacionados; ao serem palpados, é percebida a presença de nódulos nas fibras musculares devido ao alongamento e ao estreitamento repetido. Há fadiga, com conseqüente falta do aporte nutricional e de oxigênio no músculo comprometido, além de um esforço excessivo de tais fibras musculares para suprir as taxas metabólicas, que compreendem o nível mínimo de energia para manter as funções do corpo em repouso, as quais, quando não supridas de maneira adequada, podem levar ao quadro de dor miofascial (ROCHA; MENDONÇA; ALENCAR, 2013).

Os pontos gatilho são classificados em primários, secundários, ativos e latentes. Os primários referem-se aos pontos dolorosos intimamente relacionados com a fadiga da fibra muscular, enquanto os pontos gatilho secundários são provenientes de pontos situados nas regiões com queixa de dor referida. Já os pontos ativos incluem regiões em que há sintomatologia dolorosa espontânea e não precisam de estímulo físico ou térmico para gerar a dor e durante a compressão expõem um nível maior de dor. Já os pontos latentes só apresentam sintomatologia dolorosa silenciosa e não são causa de dor espontânea, a qual necessita de um estímulo como pressão ou palpação da região, o que pode gerar espasmo no local, fraqueza muscular e diminuição da flexibilidade (ROCHA FILHO, 2014).

O processo de desenvolvimento da dor miofascial está relacionado com os fatores que modulam ou perpetuam essa alteração neuromuscular, em que se destacam os mecânicos que envolvem as mais diversas disfunções temporomandibulares, como estresse físico, bruxismo e apertamento dentário, de modo que o estresse compreende diversos problemas que podem resultar em dor e desconforto na articulação temporomandibular (ATM) e nas estruturas circunvizinhas (região periauricular e músculos mastigatórios), com possíveis impactos na audição, na fala e na mastigação, e ainda com limitação dos movimentos mandibulares. Aproximadamente 25% da população mundial apresenta algum distúrbio da ATM, com cerca de 65% desses pacientes relatando

dor associada a esse distúrbio. Outros fatores relacionados ao desenvolvimento da dor miofascial são os não mecânicos que envolvem processos infecciosos, estresses imunológicos, hormonal e psicológico (DAIF et al., 2012; DOGAN et al., 2014).

FISIOPATOLOGIA

Parece haver uma correlação entre essa patologia e a liberação exacerbada da acetilcolina, neurotransmissor produzido no sistema nervoso central e periférico, relacionado com a transmissão do estímulo da fibra nervosa para a célula muscular estriada esquelética. As células musculares, quando estimuladas com maior frequência, podem tornar-se sobrecarregadas, havendo um desgaste das fibras musculares, o que resulta em anomalias nas placas motoras relacionadas, geradas pela liberação anormal de acetilcolina. Além disso, as sucessivas contrações musculares e encurtamentos dos sarcômeros acarretam a compressão dos vasos sanguíneos, com diminuição do aporte de nutrientes e de oxigênio aos músculos e com liberação de substâncias neuroativas que perpetuam a mialgia (GE; FERNANDEZ-DE-LAS-PEÑAS; YUE, 2011; ROCHA FILHO, 2014).

TRATAMENTOS DA DOR MIOFASCIAL

O tratamento da dor muscular é um desafio na prática clínica, estando relacionado com a extensão do dano muscular e com a duração e severidade dos sintomas. As dores miofasciais afetam frequentemente os músculos da mastigação. O tratamento dessa dor requer primordialmente um diagnóstico correto para que haja eficácia do tratamento, visto que a sintomatologia da síndrome, quando irradiada, pode ser confundida com diversas condições de etiologia distinta, sendo necessário agir diretamente nos fatores desencadeantes. Existem diversas opções de tratamento reversíveis e irreversíveis para tratar a condição associada aos músculos da mastigação. Nos casos em que o fator causal é uma desordem funcional, quando o paciente relata sintomas físicos, o tratamento de eleição pode ser a placa mio-relaxante, laserterapia, fisioterapia, estimulação nervosa elétrica transcutânea e drogas, como relaxantes musculares, anti-inflamatórios e analgésicos. Os tratamentos mais invasivos, como cirurgias, estão indicados para as síndromes dolorosas relacionadas com uma alteração estrutural severa da ATM (ZAMPERINI, 2013; ROCHA FILHO, 2014; CELAKIL et al., 2017b).

Uma boa opção para tratamento da dor miofascial orofacial seria a ozonioterapia, em virtude dos seus possíveis efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios e do seu potencial para aumentar a oxigenação tecidual e estimular a resistência imunológica (MENÉNDEZ; CEPERO, 2008; JESUS et al., 2017), conforme será tratado a seguir.

OZÔNIO

Uma opção conservadora para a atenuação de dor nos músculos mastigatórios seria a ozonioterapia. O ozônio é um gás natural que pode ser encontrado na atmosfera ou produzido por meio de geradores, através da mistura de O_2 e O_3 , podendo apresentar-se nas formas de gás, água ou óleo (CELAKIL et al., 2017a). O oxigênio é um átomo simples que tende a formar uma molécula muito estável denominada de O_2 . Quando a eletricidade ou a luz ultravioleta é aplicada sobre uma molécula de O_2 , os dois átomos de oxigênio são separados em átomos únicos que rapidamente tenderão a formar um par, recuperando a forma de uma molécula de O_2 . Mas uma pequena porcentagem desses átomos se unirá para formar uma molécula formada por três átomos de oxigênio conhecida como ozônio. O ozônio (O_3), assim, é uma molécula composta por átomos de oxigênio, todos compartilhando os mesmos elétrons. Como não há elétrons suficientes para serem compartilhados pelos três átomos de oxigênio, o ozônio é uma molécula relativamente instável. Essa aparente instabilidade seria o motivo pelo qual o ozônio é considerado um estimulante biológico poderoso (JACOBS, 1982).

PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DO OZÔNIO

O ozônio é um gás instável que tem em sua molécula 18 elétrons, que formam um sistema ressoante estável em diferentes estados. O gás do ozônio assume um estado gasoso em temperatura ambiente e apresenta-se de forma incolor com um cheiro característico, enquanto a sua forma líquida exibe uma cor azul escura, quando realizada a solubilidade parcial em água. Devido a sua instabilidade, quando ele passa por uma liberação de calor, é rapidamente transformado em oxigênio (SCHWARTZ et al., 2011).

Do ponto de vista biológico, o ozônio é um potente elemento antimicrobiano, atuando como fungicida, bactericida e virucida. Outra propriedade está relacionada com ativação do sistema imunológico por meio da melhora da atividade do fluxo sanguíneo, uma vez que ele estimula o metabolismo celular a partir dos hidroperóxidos produzidos pelos agentes da ozonólise, sendo considerado um agente terapêutico seletivo, quando usado em baixas concentrações; ademais, ele tem propriedades antioxidantes, uma vez que evitam o acúmulo de radicais livres, moléculas essas liberadas durante esse metabolismo com elétrons altamente instáveis e reativos, que podem causar injúria e morte celular (MENÉNDEZ; CEPERO, 2008).

OZONIOTERAPIA

A ozonioterapia se constitui em uma modalidade de tratamento menos invasiva e mais confortável do que alguns tratamentos convencionais. Embora seja conhecida por sua

ação destrutiva contra bactérias, fungos e vírus, sua ação antioxidante parece ser a mais importante para o tratamento médico (ANZOLIN; BETOL, 2018).

Adicionalmente, tem sido descrita a sua capacidade de estimular a oxigenação tecidual pela vasodilatação e por promover a angiogênese, além de possíveis efeitos anti-nociceptivos relacionados ao controle da inflamação local (JESUS et al., 2017). Também alguns estudos têm mostrado que o ozônio estimula o reparo dos tecidos musculoesqueléticos por induzir o aumento do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformante beta (TGF- β), além de aumentar a atividade do fator nuclear Kappa B (NF-kB), importante agente imunomodulador da inflamação (BOCCI, 1999; LIM; PHUNG; CORBACHO, 2006).

A ozonioterapia pode ser administrada por inúmeras formas, podendo ser aplicada por auto-hemoterapia, insuflação retal, via intramuscular, intradiscal, subcutânea e dermatológica (VIEBAHN-HÄNSLER; FERNÁNDEZ; SÁNCHEZ et al., 2005; KENAN, 2010).

MODO DE AÇÃO DA OZONIOTERAPIA

Os efeitos da ozonioterapia se estabelecem pela interação do gás ozônio com as fibras musculares, promovendo uma ação antioxidante. Tais reações podem ser reativas ao oxigênio e/ou ao ácido úrico, uma vez que estimulam o metabolismo celular, causando melhora da circulação sanguínea e desintoxicação do organismo. Contudo, por se tratar de um oxidante extremamente tóxico, deve-se respeitar a dosagem e a concentração adequadas para que haja eficácia e segurança na sua realização (BOCCI, 1999).

Do ponto de vista médico, apontam-se três mecanismos que explicam a ação terapêutica do ozônio. Um deles envolve a ativação do metabolismo das hemácias e a ativação e indução de antioxidantes biológicos; nestes, as moléculas de ozônio reagem com radicais hidroxil para formar peróxidos de ozônio; na presença do peróxido de ozônio, observa-se uma alteração da proporção de óxido de hemoglobina (HbO₂) / hemoglobina (Hb), uma vez que a diferença de concentração e a instabilidade da oxiemoglobina provocam uma dissociação de oxigênio da hemoglobina usada para respiração celular. O segundo mecanismo de ação é a ativação de enzimas antioxidantes e “radicais *scavengers*” que teriam um efeito protetor sobre tecidos inflamados por eliminarem radicais livres, enquanto o terceiro mecanismo consistiria na ativação de células imunocompetentes. (AZARPAZHOOH, 2007; APUZZO et al., 2014; CELAKIL et al., 2017b).

APLICAÇÃO DA OZONIOTERAPIA NA MEDICINA

Na Medicina, a ozonioterapia tem sido utilizada principalmente por meio da insuflação retal e da administração oral e retal de água ozonizada, com efeitos significativos sobre

as respostas imunológicas intestinais, tendo a capacidade de combater quadros de toxicidade e disfunção, provocados pela ação de microrganismos invasores. Outras vias de administração têm se mostrado eficazes e seguras também e a escolha da via adequada dependerá diretamente da patologia e da região afetada (KENAN, 2010; VIEBAHN-HÄNSLER; FERNÁNDEZ; FAHMY, 2016).

Na terapia com ozônio, visando a potencializar sua ação sobre a parede microbiana, o gás pode ser manipulado com outras substâncias como óleo e água. O ozônio associado com óleos vegetais (girassol, azeitona, coco e palmeira) é utilizado para o tratamento de infecções e inflamações de pele. O ozônio associado com água (água ionizada) tem sido utilizado para tratar gastrite, esofagite, úlceras e colecistite crônica. Alguns otorrinolaringologistas tem recomendado a inalação da água ionizada para alguns problemas respiratórios (SCHWARTZ et al., 2011).

APLICAÇÃO DA OZONIOTERAPIA NA ODONTOLOGIA

Afora o campo da Medicina, a ozonioterapia tem sido aplicada na área de Odontologia, com resultados bastante promissores em diversas situações clínicas, como terapia coadjuvante para estimular o reparo de enxertos gengivais e ósseos, para tratar lesões bucais e atenuar dor pós-operatória em cirurgias dentárias (CELAKIL et al., 2017b). Também tem sido utilizada como descontaminante no tratamento das desordens periodontais e da cárie dentária, na terapia endodôntica e no tratamento da osteomielite, osteorradionecrose e de outros tipos de necroses induzidas por medicamentos (RADHAKRISHNAN; MOORE; SLUKA, 2003).

Pelo fato de a ozonioterapia ser minimamente invasiva e apresentar propriedades potencialmente efetivas para atuar sobre os mecanismos fisiopatológicos da dor miofascial, sugere-se que este tratamento pode ser um importante elemento coadjuvante para o tratamento dessa síndrome. Contudo, há poucas evidências sobre o seu emprego para essa patologia, sendo necessários estudos adicionais, para maior compreensão dos seus efeitos biológicos, especialmente no tratamento das mialgias (MENÉNDEZ; CEPERO, 2008; BORGES et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da dor miofascial é complexo na prática clínica e seu tratamento envolve terapias conservadoras, como a ozonioterapia, sendo esta, uma boa opção para o tratamento da dor miofascial. Contudo, existem poucos estudos investigando esta aplicação. Os poucos estudos existentes foram realizados em humanos e apontam para um resultado favorável após alguns testes de nocicepção nos grupos por ela tratados. Entretanto,

ainda que se observe um efeito importante da ozonioterapia no tratamento da dor miofascial relacionada à DTM, tem sido comum constatar uma melhora nociceptiva em alguns parâmetros testados no grupo placebo em humanos.

Nos humanos, há certa subjetividade em alguns testes de nociceção porque, muitas vezes, o efeito placebo está ligado a uma expectativa positiva dos pacientes, a qual tem sido difícil de se eliminar em estudos comparativos. A realização dos testes experimentais de nociceção em animais poderia eliminar a subjetividade observada frequentemente em estudos com humanos. Diante dessa condição resultados referentes aos testes levam a expectativas futuras para a fidelização da ozonioterapia para o tratamento da dor miofascial voltado para questões como tempo, frequência, quantidade do gás e melhor via de administração da substância.

REFERÊNCIAS

- ANZOLIN, A. P.; BETOL, C. D. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática *Br J Pain*. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 171-175, abr/jun 2018.
- APUZZO, D.; GIOTTI, C.; PASQUALETTI, P.; FERRAZZA, P.; SOLDATI, P.; ZUCCO, G. M. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Funct Neurol.*, n. 29, p. 31-39, 2014.
- AZARPAZHOOH, L. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *J. Dent, Elsevier*, v. 36, n. 2, p. 104-116, 2007.
- BOCCI, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci*, n. 56, p. 270-279, 1999.
- BORGES, G. A.; ELIAS, S. T.; SILVA, S. M. M.; MAGALHÃES, P. O.; MACEDO, S. B. RIBEIRO, A. P. D. *et al.* In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, v. 45, n. 3, p. 364-370, Jan. 2017.
- CELAKIL, T.; MURIC, A.; GOKCEN, R. B.; EVLIOGLU, G.; KESKIN, H. Effect of high-frequency bio-oxidative ozone therapy for masticatory muscle pain: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 44, n. 6, p. 442-451, Mar. 2017a.
- CELAKIL, T.; MURIC, A.; ROEHLIG, B. G.; EVLIOGLU, G. Management of pain in TMD patients: Biooxidative ozone therapy versus occlusal splints. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*, v. 37, n. 2, p. 1-10, Oct. 2017b.
- CHAPMAN, C. R.; GAVRIN, J. Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet*, London, v. 353, p. 2233-2237, 1999.
- DAIF, E. T. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, v. 113, n. 6, p. 10-15, Aug. 2012.

- DOGAN, M.; DOĞAN, D. O.; DUGER, C.; KOL, I. O.; AKPINAR, A.; MUTAF, B. *et al.* Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Medical Principles and Practice*, v. 23, n. 6, p. 507-510, Sep. 2014.
- FISHBAIN, D. A. *et al.* Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain*, v. 26, n. 2, p. 181-197, 1986.
- FRICTON, J. R. Myofascial pain syndrome. Characteristics and etiology. *In*: FRICTON, J. R.; AWAD, E. (ed.). *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990. v. 17, p. 107-127.
- GE, H. Y.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; YUE, S. W. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin. Med.*, London, v. 6, n. 13, Mar. 2011.
- GIAMBERARDINO, M. A.; AFFAITATI, G. F. A.; COSTANTINI, R. Myofascial pain syndromes and their evolution. *Best Practice e Research Clinical Rheumatology*, v. 25, n. 2, p. 185-198, 2011.
- JACOBS M. Accidents and typical complications in ozone therapy. *Ozo Nachrichten*, v. 1, n. 5, 1982.
- JESUS, C. C. L.; SANTOS, F. C.; JESUS, L. M. O. B.; MONTEIRO, I.; CASTRO SANTANA, M. S. S. C.; TREVISANI, V. F. C. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PlosOne*, v. 12, n. 7, p. 1-17, Jul. 2017.
- KENAN, K.; YURKSEL, Y.; SERKAN, B.; TUNCER, C.; TURGUT, T. *et al.*, Effect of Preconditioned Hyperbaric Oxygen and Ozone on Ischemia Reperfusion Induced Tourniquet in Skeletal Bone of Rats. *Journal of Surgical Research*, v. 164, p. 83-89, 2010.
- KOSACHENCO, B.; CALLIARI, C.; APPEL, B.; MENTZ, F.; MALSCHITZKY, E. Efecto terapéutico de la ozonoterapia em la cicatrización de heridas en perros: Reporte de casos. *Ozone Therapy Global Journal*, v. 8, n. 1, 2018.
- LIM, Y.; PHUNG, A. D.; CORBACHO, A. M. Modulation of cutaneous wound healing by ozone: differences between young and aged mice. *Toxicol. Lett*, v. 160, n. 2, p. 127-134, 2006.
- MENÉNDEZ, S.; CEPERO, B. J. Ozone therapy in cancer treatment: state of the art. *Ozone: Science & Engineering*, v. 2018, p. 398-404, Nov. 2008.
- MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (ed.). *Classification of chronic pain*. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- RADHAKRISHNAN, R.; MOORE, S. A.; SLUKA, K. A. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*, v. 104, n. 3, p. 567-577, 2003.
- ROCHA, S. S da; MENDONÇA, J. F.; ALENCAR JR, F. G. P. Estudo da prevalência dos fatores etiológicos em pacientes com dor miofascial orofacial. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 36, n. 1, p. 41-46, 2013.
- ROCHA-FILHO, P. A. S. Cefaleias primárias e síndrome de dor miofascial. *Headache Medicine*, v. 5, n. 2, p. 59-63, 2014.
- SCHIFFMAN, E. L.; FRICTON, J. R.; HALEY, D. P.; SHAPIRO, B. L. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 120, n. 3, p. 295-303, 1990.

SCHWARTZ, A.; KONTORSCHIKOVA, C. V.; MALESNIKOV, O. M. *et al.* *Guia para uso médico do ozônio*. Madrid: Associação Médica de Madrid, 2011. p. 20-46.

ZAMPERINI, C. A. *et al.* Tratamento de dor de cabeça relacionada com a dor miofascial: relato de caso clínico. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 34, n. 1, p. 31-36, 2013.



A Ponte

*Original pintado com
a boca e o pé por
Stanislaw Kmiecik*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

MEDITAÇÃO E MÚSICA: ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS

Naíma Loureiro de Souza Costa
Eduardo Pondé de Sena

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A meditação é um ato mental que propicia alterações na percepção sensorial, na cognição, no afeto e nas atividades hormonal e autonômica (NEWBERG; IVERSEN, 2003). É uma técnica praticada principalmente em culturas orientais, com a finalidade de alcançar e manter o bem-estar. Há benefícios no alívio do estresse e até mesmo no tratamento de transtornos psiquiátricos, razões pelas quais essa prática vem sendo cada vez mais utilizada no ocidente e em todo o mundo (LAGOPOULOS et al., 2009).

Há uma variedade de modalidades de meditação, a saber: Zen ou Zazen, *Mindfulness*, Budista ou Transcendental, ACEM (meditação não direcionada), Kundalini Yoga, Raja Yoga, entre outras, as quais se diferenciam em abordagens e técnicas, podendo envolver diferentes ferramentas, como mantras, movimentos corporais e músicas.

Existem evidências crescentes de que as terapias mente-corpo, como meditação e intervenções baseadas na música, incluindo ouvir música simples e passiva (receptiva), podem ter um caráter terapêutico promissor. Estudos sugerem que tanto a prática de meditação, quanto a escuta de música clássica familiar e/ou relaxante podem melhorar aspectos neuroestruturais e neurofisiológicos, da memória e do desempenho cognitivo em populações saudáveis (INNES; SELFE, 2014; KOELSCH, 2014), assim como em sujeitos portadores de doenças, como a doença de Alzheimer, por exemplo (PECK et al., 2016).

No que se refere à atividade cerebral, diversos autores verificaram, no registro do eletroencefalograma (EEG), aumento de atividades alfa e teta durante a meditação, em comparação a um estado controle ou de relaxamento (AFTANAS; GOLOCHEIKINE, 2001; COSTA et al., 2020; LAGOPOULOS et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2005). No que concerne às redes funcionais cerebrais, ainda pouco se sabe a seu respeito durante

a meditação, havendo algumas divergências nos dados encontrados na literatura. Há sugestões de que apenas uma semana de experiência, em indivíduos que nunca praticaram meditação, induz aumento da conectividade da rede (XUE et al., 2014). No entanto, também foi verificada a diminuição da conectividade da faixa gama em meditadores experientes durante a prática meditativa (HAUSWALD et al., 2015).

Segundo Jo (2014), a meditação associada à música elevou a potência da frequência alfa em meditadores inexperientes quando comparada à meditação sem música, indicando que a meditação associada à música pode contribuir nos níveis de relaxamento. No entanto, não foram especificados detalhes sobre a música, nem foram utilizados diferentes tipos de música em tal avaliação, sendo relevante considerar que a resposta positiva a uma música está ligada à familiaridade e à preferência do indivíduo em relação ela (CRAIG, 2014; TAN et al., 2012) e que as respostas cerebrais a uma música prazerosa ou desprazerosa são distintas (VAROTTO et al., 2012).

Nos últimos anos, um número crescente de investigações no campo da neurociência buscou compreender os efeitos da meditação, bem como os efeitos da música no cérebro. Considerando a ampla utilização da música como ferramenta em diferentes modalidades de meditação e o efeito que diferentes tipos de músicas podem causar na atividade cerebral, observa-se a importância de compreender essas duas ferramentas e as induções que causam na atividade cerebral, tanto individualmente, como combinadas.

MEDITAÇÃO

O conceito de meditação é extremamente complexo, tendo em vista que existem diversas acepções a respeito, tratando-se ainda de um conceito amplo e aberto, pois se refere a um grande número de diferentes técnicas, as quais têm como intenção alcançar diferentes objetivos.

Dentre as inúmeras variações de meditação existem aquelas que são realizadas com o sujeito parado, outras, em movimento, utilizando posturas (BRABOSZCZ et al., 2017) e danças (JUDITH A. COHEN; CHERYL LASKOWSKI; BETTY A. RAMBUR, 2008), por exemplo. Algumas são feitas de olhos abertos (SHARMA et al., 2020), entreabertos (KASAMATSU; HIRAI, 1966), outras de olhos fechados (BRABOSZCZ et al., 2017). Há ainda meditações acompanhadas de músicas (JO, 2014), enquanto outras são realizadas em silêncio e, também, outras que envolvem a repetição de mantras (BRABOSZCZ et al., 2017).

Considerando essas e muitas outras variações, atualmente existem mais de 200 tipos de práticas meditativas conhecidas (KAUNDINYA; KAUNDINYA, 2013) que, além de seguirem diferentes métodos, podem ou não estar associadas a práticas espirituais, religiosas e/ou culturais.

A prática da meditação é milenar e oriunda de tradições orientais; atualmente, vem ganhando popularidade no Ocidente, especialmente no campo de promoção da saúde e do bem-estar, já que desempenha um papel importante em nível físico, mental e espiritual (JADHAV; MANTHALKAR; JOSHI, 2017).

Por abarcar tantas variações e devido à falta de precisão em definir a meditação, ela é, muitas vezes, descrita equivocadamente como uma simples técnica de promoção do relaxamento quando, na verdade, se trata de uma prática muito mais abrangente que, apesar de se apresentar com uma ampla gama de variações, tem uma função em comum: a busca pela autorregulação do corpo e da mente, regulando o fluxo mental a partir do engajamento específico do foco e da atenção (CAHN; POLICH, 2006).

As meditações são comumente classificadas em duas categorias: atenção focada e monitoramento aberto. A meditação de atenção focada envolve a concentração voluntária da atenção em um objeto escolhido, enquanto que a meditação de monitoramento aberto envolve o monitoramento não reativo das informações percebidas, momento a momento, durante experiência meditativa (LUTZ et al., 2008).

Outra classificação feita por Newberg e Iversen (2003) dividiu a meditação em duas categorias: volitiva e guiada. A primeira é aquela em que os sujeitos simplesmente tentam limpar todos os pensamentos de sua esfera de atenção. Dessa forma, o praticante tenta alcançar um estado subjetivo caracterizado por uma sensação de nenhum espaço, nenhum tempo e nenhum pensamento. Este estado tal é cognitivamente descrito como uma experiência de integração e unicidade total, de modo que não há separação entre o “eu” do sujeito e o outro. Dentro dessa primeira categoria, estão as práticas associadas a tradições como o budismo Theravada, por exemplo. A segunda categoria é aquela em que os sujeitos concentram sua atenção em um determinado objeto, uma imagem, frase ou palavra e, inclui práticas como meditação transcendental e várias linhas do budismo tibetano. Essas formas de meditação são projetadas para levar a uma experiência subjetiva de absorção com o objeto em foco. Há ainda outra distinção dessa segunda categoria, em que a meditação pode ser guiada por um líder, que conduz verbalmente o praticante.

De forma ampla, a meditação é um processo mental complexo que envolve mudanças na cognição, na percepção sensorial, no afeto, nos hormônios e na atividade autonômica, oferecendo uma janela fascinante para a consciência, a psicologia e a experiência humana; a relação entre estados mentais e fisiologia corporal; o processamento emocional e cognitivo; e os correlatos biológicos (NEWBERG; IVERSEN, 2003).

Nos últimos anos, um número crescente de estudos tentou explorar os processos neurofisiológicos que ocorrem durante estados alterados de consciência resultantes da prática meditativa. Tais estudos focaram especialmente nos mecanismos comuns decorrentes dessa alteração voluntária dos estados de consciência, caracterizada tanto pelo relaxamento profundo, quanto pelo aumento da atenção internalizada, o que parece

sugerir que, se a meditação for usada como uma influência repetitiva na consciência, certos efeitos qualitativos e quantitativos mensuráveis devem se desenvolver no aspecto neurofisiológico, efeitos esses que podem ser transitórios ou permanentes (FELL; AXMACHER; HAUPT, 2010).

Uma variedade de estudos que buscaram avaliar as influências fisiológicas e psicológicas da meditação demonstrou os benefícios dessa prática para a promoção da saúde física e mental, bem como sua aplicabilidade terapêutica para diversas patologias.

A meditação parece melhorar a saúde mental como um todo (ALEXANDER et al., 1989). Diversos estudos apontaram que a prática meditativa trouxe inúmeros benefícios psicológicos para seus praticantes, como: melhoria dos comportamentos de dependência (KHANNA; GREESON, 2013), redução dos sintomas de ansiedade (VØLLESTAD; NIELSEN; NIELSEN, 2012) e depressão (JANAKIRAMAIAH et al., 2000), benefícios no tratamento dos transtornos da somatização (LAKHAN; SCHOFIELD, 2013), diminuição do neuroticismo (JACOBS et al., 2011), contribuição para o gerenciamento de angústias e dificuldades na vida cotidiana, bem como de condições mais severas em que há a presença de transtornos graves de estresse (GROSSMAN et al., 2004), além de proteção contra deficiências funcionais associadas a contextos de alto estresse (JHA; KROMPINGER; BAIME, 2007). Esses benefícios parecem estar relacionados a maior capacidade que meditadores têm para ajustar a intensidade da excitação emocional (AFTANAS; GOLOSHEYKIN, 2005), além de transformar os praticantes em indivíduos mais compassivos (FARB et al., 2010).

Dentre os benefícios cognitivos da meditação, estão a melhoria na função geral cognitiva em pessoas com perda de memória (NEWBERG; IVERSEN, 2003), melhora na aprendizagem (ALEXANDER et al., 1989), na atenção executiva (CHAN; WOOLLACOTT, 2007) e na atenção visual (que se estendem a contextos separados da prática de meditação) (HODGINS; ADAIR, 2010), além de aumento no volume da massa cinzenta em regiões relacionadas ao processamento atencional (PAGNONI; CEKIC, 2007).

Na esfera física, a meditação promove inúmeros benefícios sobre o funcionamento cardiovascular (BARNES; TREIBER; DAVIS, 2001), no equilíbrio da pressão arterial sistólica e diastólica (ALEXANDER et al., 1989; ANDERSON; LIU; KRYSCIO, 2008), na prevenção e no tratamento da doença arterial coronariana (ZAMARRA et al., 1996) e da síndrome cardíaca X (CUNNINGHAM; BROWN; KASKI, 2000), além de promover diminuição significativa dos níveis de cortisol (TANG et al., 2007) e de peróxido de lipídio no soro, os quais estão diretamente relacionados à redução do estresse (SCHNEIDER et al., 1998). Ainda, melhora a função imunológica (DAVIDSON et al., 2003; TANG et al., 2007) e promove aumento da atividade da telomerase (JACOBS et al., 2011).

ANÁLISE ESPECTRAL DO EEG NA MEDITAÇÃO

Atualmente, há uma ampla gama de publicações sobre meditação avaliando a atividade cerebral com a eletroencefalografia (EEG), sendo esse um método excelente para tais estudos. O EEG é uma técnica não invasiva de aferição da atividade elétrica cerebral por meio da superfície do escalpo, com resolução temporal em milissegundos (BRABOSZCZ et al., 2017; JADHAV; MANTHALKAR; JOSHI, 2017). A sua alta resolução torna possível distinguir, com precisão, a dinâmica de inibição e ativação da atividade elétrica cerebral ao longo do tempo (FABER et al., 2015).

A decomposição da potência geral do sinal EEG em bandas individuais é comumente obtida por meio da transformada de Fourier e métodos relacionados. Antes do advento dos algoritmos computacionais da transformada de Fourier, na década de 1970, os diferentes componentes de frequência de EEG eram identificados usando-se métodos mais qualitativos. De fato, o trabalho inicial de desenvolvimento do EEG humano envolveu a análise visual das formas de onda para identificar as frequências dominantes e descrever as flutuações na amplitude dessas frequências, as quais poderiam ser induzidas por vários tipos de estimulação sensorial (SABY; MARSHALL, 2012).

Existem ainda diversos estudos de neuroimagem sobre meditação que utilizam outros métodos, como tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância magnética funcional (fMRI), por exemplo. Esses conseguem identificar alterações das regiões cerebrais ativadas no estado meditativo, as quais podem ter um impacto importante sobre o funcionamento do cérebro. No entanto, esses estudos não conseguem avaliar a dinâmica em tempo real da atividade cerebral, como pode ser feito com o EEG (BRABOSZCZ et al., 2017).

Apesar do grande e crescente número de estudos sobre meditação no campo da neurociência, não há um padrão definido acerca dos parâmetros de atividade cerebral envolvidos em tal estado de consciência. Isto se dá em decorrência da grande variedade de práticas meditativas avaliadas, das divergências nas classificações dessas práticas, dos métodos empregados nos estudos, além da variação no tempo de experiência dos sujeitos avaliados nas pesquisas. Esses fatores tornam difícil a definição de um padrão, bem como a comparação entre estudos, o que demonstra a alta complexidade do tema e a necessidade de continuar a explorá-lo.

ALFA

A frequência alfa (8-12 Hz), registrada pelo EEG, foi descrita pela primeira vez por Hans Berger em 1929. Em seu trabalho, foi demonstrado que o fechar dos olhos promove a diminuição de entrada sensorial, gerando um aumento da potência de alfa sobre a região occipital (BERGER, 1934).

A elevação da potência da frequência alfa está associada a diferentes atividades que envolvem atenção, especialmente a atenção internalizada (RAY; COLE, 1985), incluindo não apenas a meditação, mas diversas tarefas cognitivas conduzidas internamente, incluindo tarefas de consumo e processamento sensorial auditivo (COOPER et al., 2006; FELL; AXMACHER; HAUPT, 2010) e de reconhecimento e retenção da memória de trabalho (JENSEN et al., 2002). Além disso, alfa também está associada à ideação criativa (FINK; BENEDEK, 2014) e a experiências emocionais positivas (AFTANAS; GOLOCHEIKINE, 2001).

A atividade da frequência alfa é amplamente descrita na literatura durante a meditação e há relatos de que alfa se mantém elevado mesmo após a meditação, na condição de olhos abertos (FINK; BENEDEK, 2014), ou mesmo durante meditações realizadas com os olhos entreabertos (KASAMATSU; HIRAI, 1966).

Diversos estudos sobre meditação, utilizando EEG, demonstraram alterações na atividade alfa durante o estado meditativo, quando comparados a uma condição controle. Os estudos mais antigos, baseados em análises visuais, relatavam o aumento da amplitude alfa acompanhado pela diminuição da sua frequência (BANQUET, 1973; KASAMATSU; HIRAI, 1966; TANELI; KRAHNE, 1987; TRAVIS, 2001; WALLACE, 1970), enquanto os estudos mais recentes, utilizando análises computacionais, relatam aumento da potência de alfa (AFTANAS; GOLOSHEYKIN, 2005; AFTANAS; GOLOCHEIKINE, 2001; COSTA et al., 2020; LAGOPOULOS et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2005). Há também estudos que não relataram diferenças significativas na atividade de alfa durante a meditação, quando comparada a um estado controle (CORBY et al., 1978; TOUTAIN et al., 2019; TRAVIS, 2001). Quanto às regiões com aumento da atividade alfa, existem divergências entre os estudos. Alguns estudos encontraram ativação na região anterior (AFTANAS; GOLOSHEIKIN, 2003; ZHANG et al., 1988), outros, na região posterior (COSTA et al., 2020; HENZ; SCHÖLLHORN, 2017), em ambas as regiões (pré-frontal e occipital) (SATYANARAYANA et al., 1992) ou mesmo na região centro-posterior (DUNN; HARTIGAN; MIKULAS, 1999).

Cahn e Polich (2006), em sua revisão, diferenciaram as características neurofisiológicas da meditação como *state* ou *trait*, ou seja, como características que surgem na prática da meditação ou como mudanças duradouras que são observadas no meditador, mesmo fora dos momentos de prática meditativa, respectivamente. Alguns estudos comparando meditadores a não meditadores demonstraram que os primeiros apresentam atividade elétrica cerebral diferente dos não meditadores, em diferentes tarefas e *baseline*, especialmente para atividade da frequência alfa, que é maior em meditadores (AFTANAS; GOLOSHEYKIN, 2005; LUTZ et al., 2004; TEI et al., 2009). Além disso, um experimento realizado em estudantes que iniciaram a prática da meditação Qigong e foram avaliados com EEG após seis meses e um ano não demonstrou aumento da atividade alfa após seis meses de prática, mas, sim, após um ano (YANG; YANG; SHI,

1994). Por outro lado, Thomas e colaboradores (2014), em seu trabalho comparando meditadores intermediários (média de 4 anos de experiência) com meditadores avançados (média de 30 anos de experiência), utilizando tomografia eletromagnética exata de baixa resolução (eLORETA), observaram que os meditadores intermediários apresentaram maior atividade em frequências baixas (alfa e teta), em relação aos meditadores avançados.

Outro aspecto importante a ser considerado nas características neuroelétricas da meditação é o tipo de meditação praticada. Em um estudo comparando a meditação Vipassana (que foca nas sensações corporais), a Yoga Tradicional do Himalaia (baseada em respiração consciente e foco na repetição de mantras) e a Isha Yoga (que utiliza *Asanas* ou posturas e *Kriyas* ou técnicas de respiração) com um grupo controle, foi demonstrado aumento da atividade alfa no grupo Vipassana, comparado aos outros grupos, mas sem diferença entre as tarefas avaliadas (meditação e divagação mental) (BRABOSZCZ et al., 2017).

Esses estudos sugerem que a prática meditativa pode promover alterações transitórias e/ou duradouras que parecem estar ligadas ao nível de experiência, tipo de meditação, bem como às metodologias aplicadas, trazendo possíveis explicações para as divergências entre os resultados de estudos sobre atividade alfa durante a meditação.

TETA

No EEG, a onda teta é composta de ritmos de 5 a 7 Hz, em rajadas ou *trains* que geralmente duram mais de 10 segundos, podendo chegar até mais de um minuto. Tal frequência é comumente registrada na sonolência e/ou ao acordar e diminui à medida que o sono se aprofunda (CERVONE; BLUM, 2007).

Na meditação, a presença do ritmo teta em rajadas já foi relatada por alguns autores, especialmente em alternância com a atividade alfa (HEBERT; LEHMANN, 1977; TANELI; KRAHNE, 1987). Kasamatsu e Hirai (1966) conduziram um estudo, avaliando, com EEG, a atividade cerebral de monges budistas, praticantes da meditação Zazen, observando o aparecimento de rajadas de teta, acompanhado da diminuição da frequência e do aumento de amplitude alfa, no estágio final da sessão de meditação (30 minutos).

Pelo fato de o ritmo teta apresentar uma faixa de frequência relacionada à sonolência, alguns estudos avaliaram se a presença de teta durante a meditação se dava por conta de episódios de sonolência. Alguns autores descreveram o surgimento de teta no traçado do EEG como momentos de sonolência durante a meditação, sugerindo não haver diferença entre níveis mais profundos da meditação, descrito pelos meditadores, e a sonolência (STIGSBY; RODENBERG; MOTH, 1981). Por outro lado, Banquet (1973)

diferenciou o surgimento de teta na meditação da sonolência, argumentando que, na meditação, as rajadas rítmicas de teta foram bloqueadas por estímulos de clique, mas reapareceram espontaneamente em alguns segundos, enquanto que, na sonolência, o padrão do EEG foi alterado para o ritmo alfa, como uma reação excitatória. Além disso, os autores observaram diferenças morfológicas nos padrões de onda entre os dois estados, descrevendo os ritmos teta da meditação como sequências contínuas de atividade dominante e de frequência constante que se mantêm mesmo após a meditação e os ritmos teta da sonolência, como uma alternância de frequências alfa, delta baixo e teta descontínuo. Já Fenwick e colaboradores (1977) descreveram a meditação como indistinguível do sono inicial, de acordo com o padrão do EEG, considerando a meditação como um estado de sonolência que não evoluiu para o sono, como ocorreu no estado de relaxamento, também avaliado por esses autores.

Os trabalhos citados anteriormente são de grande importância para a literatura no campo da meditação e são considerados estudos clássicos, no entanto, trata-se de estudos a partir de análises qualitativas do traçado do EEG que, por serem avaliações visuais, eram mais subjetivas, tornando mais difícil a construção de conclusões consensuais a respeito de um determinado parâmetro cerebral. Os estudos mais recentes, com EEG quantitativo, utilizam a potência como parâmetro principal. Nesses estudos, teta é caracterizada por sua potência aumentada juntamente com alfa durante a meditação (THOMAS; JAMIESON; COHEN, 2014), especialmente nas regiões anteriores do córtex (AFTANAS; GOLOSHEÏKIN, 2003; LAGOPOULOS et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2005). É também descrito o aumento da potência de teta após a meditação com olhos fechados (HARNE; HIWALE, 2018) e abertos (HENZ; SCHÖLLHORN, 2017).

DELTA

A atividade normal na faixa delta (2-4 Hz) inclui frequências, como ondas lentas posteriores da juventude (típico em crianças de 6 a 14 anos), complexo delta temporal raro em idosos, acúmulo difuso durante a hiperventilação e atividade delta durante o sono N3 (sono lento) (MARI-ACEVEDO; YELVINGTON; TATUM, 2019).

Ainda existe uma escassez de dados a respeito do papel da frequência delta na meditação. Nos estudos com EEG, em que são feitas comparações com um estado controle, alguns autores relataram a diminuição da potência de delta durante a meditação (CAHN; DELORME; POLICH, 2013; DUNN; HARTIGAN; MIKULAS, 1999; SHARMA et al., 2020). Há autores que não encontraram diferenças significativas para delta na comparação entre as duas condições (LAGOPOULOS et al., 2009), bem como na comparação antes e depois da meditação (HARNE; HIWALE, 2018). Em contrapartida, Banquet (1973), em seu estudo, relatou rajadas curtas de ondas delta de grande amplitude,

idênticas às do estágio do sono profundo, em alguns dos meditadores, no entanto, esse achado não foi discutido pelo autor.

BETA

Ritmos beta (13-30 Hz) podem ser observados bifrontalmente e atenuados com a abertura dos olhos, o estado de alerta ou os movimentos. Além disso, a atividade beta é comumente aumentada pelo uso de benzodiazepínicos, barbitúricos e hidrato de cloral (MARI-ACEVEDO; YELVINGTON; TATUM, 2019). Segundo Ray e Cole (1985), o aumento da potência de beta está relacionado a tarefas de demandas cognitivas e emocionais.

Muitos pesquisadores descreveram aumento da potência da frequência beta durante a meditação (BANQUET, 1973; LAZAR et al., 2005; LEHMANN et al., 2012; TANELI; KRAHNE, 1987). Dunn e colaboradores (1999), inclusive, verificaram aumento da potência beta tanto na meditação concentrativa, quanto na meditação *mindfulness* (ou atenção plena), em comparação ao relaxamento. Badawi e colaboradores (1984) demonstraram aumento da potência beta com a meditação transcendental, durante a suspensão respiratória. Thomas e colaboradores (2014) compararam meditadores intermediários e experientes, verificando incremento da potência beta na atividade cerebral dos meditadores avançados, tanto na meditação, como na condição controle.

Alguns estudos não observaram diferenças significativas na potência da frequência beta durante (LAGOPOULOS et al., 2009; SHARMA et al., 2020) ou após a meditação (HARNE; HIWALE, 2018), ou mesmo a redução da sua potência durante a meditação (FABER et al., 2015). Sagar e colaboradores (2012) avaliaram sujeitos ao longo de um retiro intensivo de três meses de meditação *mindfulness*, observando redução da potência beta bilateralmente nas regiões anterocentral e posterior, ao longo de três avaliações com EEG no período do retiro.

Henz e Schöllhorn (2017) avaliaram a meditação Qiqong, a qual é realizada com uma sequência de movimentos corporais. Foram comparados os seguintes estados: controle assistindo o vídeo com a sequência de movimentos do Qiqong, realização da prática mentalmente e execução da prática como de costume (acompanhada dos movimentos corporais). Os resultados demonstraram aumento da potência beta no estado controle, em que os sujeitos apenas assistiram vídeo, em relação às outras práticas.

GAMA

A frequência gama (30-130 Hz) EEG tem sido associada a diversas funções cognitivas. Dentre elas, a participação na atividade neural de fluxo contínuo e conteúdos

de consciência (GAILLARD et al., 2009; VARELA et al., 2001), comunicação neuronal de longo alcance (FRIES, 2005; SALINAS; SEJNOWSKI, 2001), representação visual (JOKISCH; JENSEN, 2007; LACHAUX et al., 2005) e atenção (LANDAU et al., 2007; TALLON-BAUDRY et al., 2005). Além disso, há dados de correlações entre aumentos na potência gama com o correlato eletrofisiológico para aumento no suprimento de sangue, a partir de aferições realizadas com fMRI (CONNER et al., 2011; LOGOTHETIS et al., 2001).

Frequentemente, em estudos sobre meditação, a avaliação da frequência gama é negligenciada, talvez pelo seu amplo alcance espectral que atinge frequências mais altas, as quais, muitas vezes, são retiradas no processo de filtragem, por abrangerem artefatos, como de atividade elétrica do ambiente, por exemplo.

Dentre os autores que buscaram compreender o papel da frequência gama na meditação, poucos a discutiram a fundo, uma vez que não foram observadas diferenças significativas em sua atividade durante a meditação, em relação a outras condições (FABER et al., 2015; HARNE; HIWALE, 2018; SHARMA et al., 2020). De outra forma, há autores que relatam correlação da atividade gama com o tempo de experiência, bem como com o tipo de meditação. Lutz e colaboradores (2004) observaram que meditadores budistas, com anos de experiência, autoinduzem oscilações eletroencefalográficas sustentadas da banda gama de alta amplitude e sincronia de fase durante a meditação e a premeditação (avaliação na linha de base), especialmente nos eletrodos frontoparietais, diferente dos meditadores controle, sem experiência prévia com a prática. Thomas e colaboradores (2014) verificaram aumento da potência de gama em meditadores avançados em relação a meditadores intermediários, tanto na meditação com mantra, quanto no estado controle, o que está de acordo com os resultados de Hauswald e colaboradores (2015), que identificaram uma correlação positiva entre o aumento da potência de gama (30–250 Hz) e altos níveis de atenção plena durante a meditação Zen (medidos por uma escala de atenção e consciência de atenção plena - MAAS) em meditadores com vários níveis de experiência.

Braboszcz e colaboradores (2017), em estudo comparativo entre diferentes tipos de meditação, observaram aumento da atividade gama em todos os grupos de meditadores em relação ao controle, sendo a meditação Vipassana (meditação de monitoramento aberto com foco nas sensações corpóreas) a que apresentou maior potência. Além desses dados, os pesquisadores também encontraram correlação positiva entre aumento da potência de gama e o tempo de experiência dos meditadores.

Hinterberger e colaboradores (2014) compararam a meditação focada com uma “meditação vazia de pensamentos”, observando aumento da potência de gama na atenção focada em relação à “meditação vazia de pensamentos”. Já Henz e Schöllhorn (2017) encontraram aumento da potência de gama apenas na condição vídeo (assistir a um vídeo com prática do Qiqong), em comparação à prática mental, à prática física da meditação Qiqong e, também, ao repouso basal. Tais estudos podem indicar que a

potência de gama está ligada ao tipo de engajamento mental realizado durante a meditação, bem como ao tempo de experiência dos meditadores.

MEDITAÇÃO E REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS

Evidências indicam que a meditação exerce influência no padrão de conectividade das redes funcionais cerebrais, com indícios de aumento da capacidade de especialização local e integração global de informações no cérebro em relação ao relaxamento, mesmo em indivíduos com apenas uma semana de treinamento em meditação. Essas inferências foram sugeridas por pesquisadores a partir da análise de redes, a partir do método de verossimilhança de sincronização. Tais redes exibiram caminho mínimo médio (*path length*) significativamente menor e maior coeficiente de agrupamento de toda a rede na comparação pré e pós-treinamento (XUE et al., 2014).

Outro trabalho demonstrou que a topologia da rede funcional da banda alfa está mais bem integrada em meditadores experientes do que em meditadores novatos durante a meditação, visto que os primeiros exibiram máxima centralidade de intermediação maior para a banda alfa, com diâmetro e excentricidade média significativamente menores em meditadores experientes em comparação a novatos (VAN LUTTERVELD et al., 2017).

Hauswald e colaboradores (2015) apresentaram evidências de que o cérebro de meditadores experientes (em média, 12 anos de experiência) exhibe, na verdade, menor conectividade das redes funcionais cerebrais (com base na teoria dos grafos) durante a meditação Zen (uma forma de meditação de monitoramento aberto), para faixa de frequência gama (100-245 Hz), em relação ao relaxamento. Nesse experimento, uma escala de atenção e consciência de atenção plena (MAAS) foi aplicada nos sujeitos e correlacionada com os dados das redes para a frequência gama, demonstrando que níveis mais elevados de atenção plena durante a meditação estão relacionados a um menor mundanismo das redes, sem alteração do caminho mínimo médio e com aglomeração global e local nas regiões paracentral, insular e talâmica; isto sugere que a meditação induz fortes mudanças na atividade oscilatória contínua, ou seja, o cérebro muda, do relaxamento para a meditação, indo de um estado de maior conexão para um de “desconexão” e alta especialização local.

Utilizando redes de modo padrão, a partir de dados de ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI), meditadores taoístas foram avaliados durante a meditação e o relaxamento, demonstrando resultados semelhantes aos de Hauswald (2015), em que foi observada maior conectividade durante o relaxamento, com diminuição dessa conectividade durante a meditação. Esse aumento de conectividade durante o relaxamento foi evidenciado nas regiões do córtex sensorial, especialmente os córtices visuais e auditivos primários bilaterais, e as áreas temporoparietais bilaterais.

Por outro lado, o tálamo bilateral e os componentes da rede de modo padrão (DMN), principalmente o precuneus bilateral e o córtex cingulado posterior, apresentaram baixo grau no estado de repouso, mas aumentaram durante a meditação. E, embora as medidas de topologia de rede global, como mundanismo, não tenham mudado, a meditação foi caracterizada por uma reorganização extensa dos *hubs* (nós altamente conectados) e bordas (conexões funcionais) relacionados com o nível de experiência. A partir de tais resultados, os autores sugerem que mudanças transitórias na consciência associadas à meditação induzem mudanças convergentes nas propriedades topológicas e espaciais das redes funcionais do cérebro e, ainda, salientam que o padrão anatômico de integração pode ser tão importante quanto o nível global de integração, quando se considera a base da rede para a consciência humana (JAO et al., 2016).

No intuito de avaliar o efeito da meditação Raja Yoga (BK), bem como os diferentes níveis de experiência na prática, Panda e colaboradores (2016) utilizaram EEG simultânea à fMRI para comparar as extensões espaciais e a dinâmica temporal de redes de modo padrão durante o repouso e a meditação, em meditadores e controles. A partir dos dados de fMRI, foram identificadas reduções importantes no centro cingulado posterior da rede de modo padrão, juntamente com aumentos nas áreas frontal direita e temporal esquerda, em meditadores experientes durante o repouso e durante a meditação, em comparação com controles saudáveis. De acordo com os dados de EEG registrados simultaneamente para identificar o microestado topográfico correspondente à ativação das redes, verificou-se que a duração média e a frequência de ocorrência do microestado das redes foram maiores em meditadores, em comparação ao grupo controle, durante a meditação. Foi observado que a alteração na duração do microestado das redes, quando os meditadores entravam no estado meditativo, se correlacionava negativamente com seus anos de experiência em meditação, destacando seu papel na produção de mudanças duradouras na dinâmica temporal das redes cerebrais.

Até o presente momento, as evidências sobre as mudanças induzidas pela meditação nas redes complexas do cérebro e sua ampla variedade de índices ainda são inconclusivas. O reduzido número de publicações, além dos diversos métodos utilizados para a avaliação dessas redes, dificulta a aferição de constatações mais assertivas a respeito dos padrões gerados pela prática da meditação. Por outro lado, as descobertas dessa série de estudos começam a lançar uma nova luz sobre os efeitos de curto e longo prazo da prática da meditação nas redes funcionais cerebrais.

MÚSICA

Assim como ocorre com a meditação, intervenções com música vêm sendo estudadas na busca de compreender as suas propriedades terapêuticas. Atualmente, inúmeras

investigações vêm demonstrando evidências do efeito positivo da música nos níveis de estresse (KNIGHT; RICKARD, 2001), no gerenciamento da raiva (SHARMAN; DINGLE, 2015) e na assimilação da tristeza (VAN DEN TOL; EDWARDS, 2013). Kamioka e colaboradores (2014) demonstraram eficácia da música no manejo terapêutico de sintomas depressivos, na qualidade do sono, assim como no funcionamento global e social em pacientes com esquizofrenia e outros transtornos mentais graves, bem como na otimização da marcha e de atividades motoras em pacientes com doença de Parkinson. Existem também evidências de que a musicoterapia simples e passiva pode melhorar o humor, a orientação e a memória episódica remota e, em menor grau, a atenção, função executiva e cognição geral em pacientes com demência nos primeiros estágios (SÄRKÄMÖ et al., 2014).

Segundo a pesquisa nacional anual de estresse e bem-estar da Austrália, a utilização de música personalizada é frequentemente listada por jovens de 18 a 25 anos como a principal estratégia de gerenciamento de emoções (AUSTRALIAN PSYCHOLOGICAL SOCIETY, 2015). Um trabalho realizado por Hunter e colaboradores (2011) demonstrou que diferentes tipos de música geram diferentes estados emocionais, o que pode justificar a inclinação desses jovens a esse tipo de abordagem.

Segundo Randal e colaboradores (2014), a regulação da emoção baseada na música difere da regulação da emoção não musical. Tal achado está de acordo com uma pesquisa que examinou respostas emocionais a músicas tristes e felizes autosseleccionadas, em comparação a músicas desconhecidas (seleccionadas pelos pesquisadores). Essa pesquisa demonstrou que as músicas autosseleccionadas são mais eficazes na evocação de respostas emocionais, devido às variações individuais na preferência musical (WETH; RAAB; CARBON, 2015). Ademais, evidências apontam que diferentes tipos de música podem produzir diferentes respostas emocionais, uma vez que músicas consideradas alegres parecem gerar mais atividade muscular facial zigomática, maior condutância da pele, menor temperatura dos dedos, mais alegria e menos tristeza do que músicas consideradas tristes, e que, portanto, o ouvinte é induzido a sentir a emoção expressa pela música (LUNDQVIST et al., 2009).

Vários fatores relacionados à música, ao indivíduo e ao contexto contribuem para a experiência de respostas emocionais, assim como mudanças associadas ao estado afetivo (LEE-HARRIS et al., 2018). Já é sabido que a resposta positiva a uma melodia depende fortemente da familiaridade e da preferência (CRAIG, 2014; TAN et al., 2012), que pode estar associada ao repertório de sequências de sons adquiridos ao longo da vida de um indivíduo, levando-o a moldar suas expectativas com base na probabilidade de que um som suceda outro (HURON, 2006). E esse repertório pode estar ligado a inúmeros fatores individuais como cultura, interação social e idade, por exemplo.

Pesquisas que investigaram as respostas à música em uma população mais jovem e mais velha mostraram diferenças na avaliação emocional da música, em que adultos

mais velhos parecem menos sensíveis às expressões emocionais da música do que os adultos mais jovens, para músicas que expressam tristeza e medo (LAUKKA; JUSLIN, 2007), havendo também uma tendência mais forte em adultos mais velhos de vivenciar a felicidade na música (VIEILLARD; GILET, 2013).

Tais informações acerca do processamento musical podem indicar que a assimilação dos diferentes tipos de música, bem como dos seus respectivos gatilhos mentais e emocionais, são processos complexos e individuais que podem levar a respostas bastante diversas na atividade cerebral.

EFEITO DA MÚSICA NO CÉREBRO

Como demonstrado na sessão anterior, inúmeras investigações vêm sendo realizadas acerca dos efeitos emocionais e cognitivos da música, o que é de extrema relevância para uma compreensão dos diferentes efeitos que a música pode causar no cérebro, uma vez que a forma em que os estímulos internos e externos são assimilados por um indivíduo têm influência direta na atividade cerebral. Assim, diversos autores vêm buscando compreender os efeitos da música, bem como a influência causada por diferentes estímulos musicais no cérebro.

Estudos em modelos experimentais demonstraram que a exposição à música promoveu efeitos positivos no cérebro, incluindo aumento da neurogênese (KIM et al., 2006), aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e potencial aumento na plasticidade sináptica (ANGELUCCI et al., 2007), bem como melhoria do processamento cognitivo, da memória episódica (PECK et al., 2016) e dos efeitos na regulação emocional (KOELSCH, 2014) em humanos.

Trainor e colaboradores (2002) sugerem que as vias auditivas estão programadas para lidar com estímulos relacionados à música (PERETZ et al., 2001), justificando evidências que demonstraram que bebês de 5 a 24 meses respondem à música, movimentando-se de acordo com os ritmos musicais (ZENTNER; EEROLA, 2010). Ainda outro estudo, realizado por Perani e colaboradores (2010) com bebês recém-nascidos (1 a 3 dias de idade), observou ativações predominantemente do hemisfério direito no córtex auditivo primário superior em resposta a estímulos musicais com alternâncias de ativações do córtex frontal inferior esquerdo e estruturas límbicas, indicando que o cérebro tem uma especialização hemisférica no processamento de música inata. Esse estudo também sugeriu que a arquitetura neural subjacente ao processamento musical em recém-nascidos é sensível às mudanças na tonalidade da música, bem como às diferenças na consonância e dissonância¹.

¹ Músicas dissonantes são consideradas desprazerosas (SAMMLER et al., 2007).

Estudos de neuroimagem verificaram que diferentes regiões do cérebro são ativadas ao se ouvir música familiar e não familiar (DEMOREST et al., 2010) e que músicas prazerosas promovem ativação do núcleo accumbens e liberação de dopamina no corpo estriado, os quais estão envolvidos no sistema de recompensa (SALIMPOOR; ZATORRE, 2013).

Evidências apontam que pessoas sem treinamento musical não apenas respondem à audição passiva da música, como têm seus cérebros configurados para codificar automaticamente suas informações melódicas específicas, mesmo quando as informações de tom absoluto não estão disponíveis (TRAINOR; MCDONALD; ALAIN, 2002). Por outro lado, sabe-se que há diferenças na atividade cerebral de músicos e não músicos ao ouvirem atentamente uma canção, evidenciadas por um alto grau de sincronia de fase na faixa de frequência gama distribuída inteiramente pelo cérebro em indivíduos com treinamento musical (músicos), em relação a indivíduos sem tal treinamento (não músicos), acompanhado de uma dominância da atividade do hemisfério esquerdo, em oposição a não músicos que têm dominância do hemisfério direito (BHATTACHARYA; PETSCHKE; PEREDA, 2001). Por outro lado, sabe-se também, através de estudos com PET *scan* em não músicos destros, que a ativação do hemisfério esquerdo está associada à familiaridade com a música e à identificação de tons e ritmo, enquanto que a ativação do hemisfério direito está associada à tarefa de timbre (PLATEL et al., 1997).

Um estudo com EEG avaliando a resposta cerebral à música verificou aumento da potência beta em dois terços da região posterior do escalpo (NAKAMURA et al., 1999). No entanto, uma pesquisa comparando um grupo controle ouvindo ruídos a um grupo ouvindo música autosselecionada observou a diminuição da potência beta e o aumento da potência alfa no grupo ouvindo música em relação ao controle; ainda, os pesquisadores avaliaram o comportamento das redes de modo padrão (DMN), concluindo não haver alterações no padrão da rede em resposta à música, o que sugere que a conectividade dessa rede é semelhante à conectividade do estado controle/repouso (KAY et al., 2012).

Davidson (1988) sugeriu que a área frontal esquerda está envolvida na vivência de emoções positivas, como alegria e felicidade. Em contraste, a região frontal direita está implicada na experiência de emoções negativas, como medo, raiva e tristeza, o que foi descrito mais tarde por ele como “ativação cerebral frontal assimétrica” (DAVIDSON et al., 1990). Desde então, estudos com registros de EEG, usando vários conjuntos de estímulos musicais, forneceram suporte para a hipótese de especialização hemisférica para a valência emocional. De outra forma, estímulos musicais considerados positivos ou negativos em valência descrevem a atividade EEG frontal assimétrica. Schmidt e Trainor (2001), por exemplo, ao investigarem padrões de atividade de EEG induzidos por trechos musicais em um grupo de universitários, observaram uma maior atividade frontal esquerda e direita ao ouvir música agradável e desagradável, respectivamente, o

que mais tarde foi confirmado por outros autores (TROCHIDIS; BIGAND, 2012). Ainda, em outro trabalho em que foram pesquisados correlatos eletrofisiológicos durante o processamento de música agradável (consoante) e desagradável (dissonante), foi encontrado aumento na potência teta na linha média frontal para música agradável em contraste com uma música desagradável (SAMMLER et al., 2007). A correlação entre consonância- agradável e dissonância-desagradável é amplamente documentado na literatura (BLOOD et al., 1999; TRAINOR; MCDONALD; ALAIN, 2002; WEDIN, 1972) e se baseia nas características da estrutura harmônica da música (acordes e intervalos).

Um experimento para avaliar diferentes padrões de conectividade com EEG induzidos por música agradável (consoante) ou desagradável (dissonante), em indivíduos saudáveis e em pacientes em estado vegetativo, apontou a indução de um aumento no número de conexões da rede no grupo de indivíduos hígidos em resposta à música agradável, em comparação com a condição de repouso, enquanto nenhuma alteração foi causada pelos estímulos desagradáveis. No entanto, o coeficiente de agrupamento (*clustering coefficient*) e o caminho mínimo médio, dois índices derivados da teoria dos grafos, capazes de caracterizar as propriedades de segregação e integração de uma rede, não foram afetados pelos estímulos, agradáveis ou desagradáveis. No grupo de indivíduos em estado vegetativo, as alterações foram encontradas apenas naqueles com comprometimento menos grave da consciência, nos quais foi observada sincronização mais eficiente durante a condição desagradável, com diminuição dos valores do coeficiente de agrupamento e caminho mínimo médio durante ambos os estímulos musicais (VAROTTO et al., 2012).

Koelsch (2014), em sua metanálise, descreveu ainda outros sistemas neurológicos envolvidos no processamento musical, sendo estes o sistema da via de recompensa dopaminérgica mesolímbica (incluindo o núcleo accumbens) e a amígdala superficial, a qual está ligada ao processamento de estímulos com significado socioafetivo universal (como a música), o que, segundo ele, pode ter implicações para o desenvolvimento de terapias baseadas na música para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, associados a disfunções nessas estruturas.

Estudo utilizando redes de modo padrão demonstrou maior conectividade dessa rede quando os sujeitos escutam uma música “favorita” autosselecionada, mostrando também que, ao ouvi-la, há uma alteração da conectividade entre as áreas auditivas do cérebro e o hipocampo, responsáveis pela consolidação da memória e da emoção social, independente de qual seja o estilo (clássico, rap etc.) da música selecionada como “favorita” pelo indivíduo (WILKINS et al., 2014).

Ainda, outro estudo com redes utilizando EEG buscou compreender os padrões de sincronização das redes, a partir do grau ponderado em não músicos expostos a três trechos de uma música chinesa (Guguin), demonstrando que a percepção musical induz uma diminuição do coeficiente de agrupamento normalizado e do caminho mínimo

médio na banda alfa 2 (10-13 Hz). Além disso, não foram observadas diferenças nas medidas da rede em resposta aos diferentes trechos musicais, indicando que há um aumento da conectividade funcional, bem como uma estrutura de rede mais aleatória na banda alfa 2, durante a percepção musical que, segundo o autor, parece exibir uma tendência de arquitetura mais eficiente e menos econômica (WU et al., 2013).

A partir das inúmeras descobertas e do crescente interesse pelos efeitos da música na regulação da cognição e da emoção, expandem-se os questionamentos a respeito dos aspectos neurofisiológicos envolvendo as diferentes formas de percepção da música e das diferentes respostas causadas. Logo, a partir dos estudos no campo da neurociência, pode-se começar a compreender os impactos da música nas emoções e, consequentemente, na atividade cerebral.

MEDITAÇÃO E MÚSICA

Pesquisas que associem meditação e música ainda são escassas. Geralmente, os estudos buscam comparar a musicoterapia ou escuta de música passiva com práticas meditativas, não havendo ainda muitos dados disponíveis na literatura a respeito da interação entre essas duas práticas, especialmente em relação à atividade cerebral.

Estudos comparativos entre meditação (Kirtan Kriya) e escuta de música demonstraram que ambas oferecem benefícios similares à memória e ao desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer (INNES et al., 2017), na melhora da dor e dos sintomas da osteoartrite, na melhora do humor, no estresse percebido e na qualidade de vida em relação à saúde física (INNES et al., 2018). No entanto, em estudo anterior Innes e colaboradores (2016) também demonstraram que, apesar de ambas as práticas apresentarem melhoras significativas no bem-estar psicológico e em vários domínios de humor e na qualidade do sono em idosos com declínio cognitivo, a meditação resultou em ganhos superiores em estresse percebido, humor, bem-estar psicológico e qualidade de vida associada à saúde mental.

Sorensen e colaboradores (2019), além de avaliarem a influência da escuta da música clássica passiva em comparação à meditação *love and kindness* (ou bondade amorosa), objetivaram examinar os impactos da combinação de ambas as técnicas, encontrando resultados semelhantes aos dos já descritos, de que tanto a música passiva, como a meditação levaram a uma melhoria do bem-estar psicológico dos voluntários da pesquisa. No entanto, no que diz respeito à combinação das técnicas, não foi encontrado nenhum benefício adicional.

Uma avaliação de características do EEG comparando meditação com e sem música, em meditadores experientes, com diferentes níveis de experiência, apontou um aumento de ondas alfa e beta na meditação sem música no início, com redução

gradual da atividade alfa e aumento da atividade teta ao final da prática. Na meditação com música, a atividade teta diminuiu e a alfa aumentou nos primeiros minutos, sendo que ambas as frequências se ampliaram ao final da prática, com predominância da frequência alfa, indicando a influência da música sobre a meditação, ocasionando alterações específicas na atividade cerebral (JO, 2014). Já no estudo realizado por Henz e colaboradores (2014), foi verificada diminuição significativa das frequências alfa e teta na condição de olhos abertos após a meditação Qigong com música, em comparação à meditação sem música, nas mesmas condições, o que levou os autores a sugerirem que tais alterações nos padrões de ativação do EEG parecem resultar da mudança de direcionamento da atenção para o ambiente externo, induzida pela música, causando uma redução na intensidade do estado meditativo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, existem inúmeros estudos sobre meditação, destacando tanto os benefícios quanto as respostas fisiológicas, especialmente neurofisiológicas, resultantes dessa prática. No entanto, ainda são necessários mais dados a fim de compreender as nuances que envolvem as diferentes modalidades, bem como os impactos dos diferentes níveis de experiência na prática.

Diversos autores já demonstraram o enorme potencial terapêutico da escuta da música no gerenciamento de emoções ou, mesmo, auxiliando nos tratamentos de várias enfermidades. No entanto, sabe-se também que o tipo de música (estrutura harmônica, ritmo etc.), bem como as características individuais de cada pessoa, como familiaridade e repertório pessoal, podem influenciar nas respostas fisiológicas e neurofisiológicas geradas a partir da percepção musical a uma determinada música, o que pode potencialmente influenciar em meditações em que a música seja utilizada como ferramenta.

O que se sabe até o momento é que a escuta da música pode trazer benefícios semelhantes aos da meditação, especialmente quando comparados indivíduos que nunca foram submetidos a tais técnicas. Também, não há evidências de que a combinação da meditação com a música traga efeitos adicionais aos da meditação ou da música isoladamente.

Evidências a respeito da atividade cerebral durante a meditação com música ainda são limitadas, mas alguns estudos sugerem que essa prática parece induzir alterações em alfa e teta.

A utilização da música em meditações é uma prática bastante comum, contudo, a quantidade de autores que, de fato, avaliaram essa forma de meditação ainda é escassa. Os estudos já realizados deixaram brechas no que diz respeito aos impactos do tempo

de experiência dos meditadores, do uso de diferentes técnicas de meditação e do uso de diferentes tipos de música durante a prática meditativa.

Com isso, fica evidente a necessidade de estudos adicionais a respeito do impacto que a música exerce na prática meditativa, especialmente na atividade elétrica cerebral, tanto com análises de EEG quantitativo, como com análises de redes funcionais cerebrais. Esse campo ainda se mostra repleto de lacunas e com um amplo cenário a ser explorado.

REFERÊNCIAS

AFTANAS, L.; GOLOSHEYKIN, S. Impact of regular meditation practice on EEG activity at rest and during evoked negative emotions. *The International Journal of Neuroscience*, v. 115, n. 6, p. 893-909, jun. 2005.

AFTANAS, L. I.; GOLOCHEIKINE, S. A. Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation. *Neuroscience Letters*, v. 310, n. 1, p. 57-60, 7 set. 2001.

AFTANAS, L. I.; GOLOSHEĬKIN, S. A. [Changes in cortical activity during altered state of consciousness: study of meditation by high resolution EEG]. *Fiziologija Cheloveka*, v. 29, n. 2, p. 18-27, abr. 2003.

ALEXANDER, C. N. *et al.* Transcendental meditation, mindfulness, and longevity: an experimental study with the elderly. *Journal of Personality and Social Psychology*, v. 57, n. 6, p. 950-964, dez. 1989.

ANDERSON, J. W.; LIU, C.; KRYSCIO, R. J. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension*, v. 21, n. 3, p. 310-316, mar. 2008.

ANGELUCCI, F. *et al.* Investigating the neurobiology of music: brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behavioural Pharmacology*, v. 18, n. 5-6, p. 491-496, set. 2007.

AUSTRALIAN PSYCHOLOGICAL SOCIETY. *Stress & Wellbeing How Australians are Coping With Life*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://psychology.org.au/getmedia/ae32e645-a4f0-4f7c-b3ce-dfd83237c281/stress-wellbeing-survey.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2021.

BADAWI, K. *et al.* Electrophysiologic characteristics of respiratory suspension periods occurring during the practice of the Transcendental Meditation Program. *Psychosomatic Medicine*, v. 46, n. 3, p. 267-276, jun. 1984.

BANQUET, J. P. Spectral analysis of the EEG in meditation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 35, n. 2, p. 143-151, ago. 1973.

BARNES, V. A.; TREIBER, F. A.; DAVIS, H. Impact of Transcendental Meditation on cardiovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 51, n. 4, p. 597-605, out. 2001.

BERGER, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, v. 60, n. 51, p. 1947-1949, dez. 1934.

- BHATTACHARYA, J.; PETSCHKE, H.; PEREDA, E. Long-range synchrony in the gamma band: role in music perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, v. 21, n. 16, p. 6329-6337, 15 ago. 2001.
- BLOOD, A. J. *et al.* Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nature Neuroscience*, v. 2, n. 4, p. 382-387, abr. 1999.
- BRABOSZCZ, C. *et al.* Increased Gamma Brainwave Amplitude Compared to Control in Three Different Meditation Traditions. *PLoS ONE*, v. 12, n. 1, p. e0170647, 24 jan. 2017.
- CAHN, B. R.; DELORME, A.; POLICH, J. Event-related delta, theta, alpha and gamma correlates to auditory oddball processing during Vipassana meditation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, v. 8, n. 1, p. 100-111, jan. 2013.
- CAHN, B. R.; POLICH, J. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychological Bulletin*, v. 132, n. 2, p. 180-211, mar. 2006.
- CERVONE, R. L.; BLUM, A. S. Normal Variant EEG Patterns. In: BLUM, A. S.; RUTKOVE, S. B. (Eds.). *The Clinical Neurophysiology Primer*. Totowa, NJ: Humana Press, 2007. p. 83-100.
- CHAN, D.; WOOLLACOTT, M. Effects of level of meditation experience on attentional focus: is the efficiency of executive or orientation networks improved? *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, v. 13, n. 6, p. 651-657, ago. 2007.
- CONNER, C. R. *et al.* Variability of the Relationship between Electrophysiology and BOLD-fMRI across Cortical Regions in Humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 36, p. 12855-12865, 7 set. 2011.
- COOPER, N. R. *et al.* Investigating evoked and induced electroencephalogram activity in task-related alpha power increases during an internally directed attention task. *Neuroreport*, v. 17, n. 2, p. 205-208, 6 fev. 2006.
- CORBY, J. C. *et al.* Psychophysiological correlates of the practice of Tantric Yoga meditation. *Archives of General Psychiatry*, v. 35, n. 5, p. 571-577, maio 1978.
- COSTA, N. L. DE S. *et al.* Frequência Alfa na meditação Gurdjieff. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, n. 4, p. 531-536, 30 dez. 2020.
- CRAIG, J. Music therapy to reduce agitation in dementia. *Nursing Times*, v. 110, n. 32-33, p. 12-15, 6 ago. 2014.
- CUNNINGHAM, C.; BROWN, S.; KASKI, J. C. Effects of transcendental meditation on symptoms and electrocardiographic changes in patients with cardiac syndrome X. *The American Journal of Cardiology*, v. 85, n. 5, p. 653-655, A10, 1 mar. 2000.
- DAVIDSON, R. J. EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. *The International Journal of Neuroscience*, v. 39, n. 1-2, p. 71-89, mar. 1988.
- DAVIDSON, R. J. *et al.* Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. I. *Journal of Personality and Social Psychology*, v. 58, n. 2, p. 330-341, fev. 1990.
- DAVIDSON, R. J. *et al.* Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine*, v. 65, n. 4, p. 564-570, ago. 2003.
- DEMOREST, S. *et al.* An fMRI investigation of the cultural specificity of music memory. *Social cognitive and affective neuroscience*, v. 5, p. 282-291, 1 jun. 2010.

- DUNN, B. R.; HARTIGAN, J. A.; MIKULAS, W. L. Concentration and mindfulness meditations: unique forms of consciousness? *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, v. 24, n. 3, p. 147-165, set. 1999.
- FABER, P. L. *et al.* Zazen meditation and no-task resting EEG compared with LORETA intracortical source localization. *Cognitive Processing*, v. 16, n. 1, p. 87-96, fev. 2015.
- FARB, N. A. S. *et al.* Minding one's emotions: mindfulness training alters the neural expression of sadness. *Emotion (Washington, D.C.)*, v. 10, n. 1, p. 25-33, fev. 2010.
- FELL, J.; AXMACHER, N.; HAUPT, S. From alpha to gamma: electrophysiological correlates of meditation-related states of consciousness. *Medical Hypotheses*, v. 75, n. 2, p. 218-224, ago. 2010.
- FENWICK, P. B. *et al.* Metabolic and EEG changes during transcendental meditation: an explanation. *Biological Psychology*, v. 5, n. 2, p. 101-118, jun. 1977.
- FINK, A.; BENEDEK, M. EEG alpha power and creative ideation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Applied Neuroscience: Models, methods, theories, reviews. A Society of Applied Neuroscience (SAN) special issue. v. 44, p. 111-123, 1 jul. 2014.
- FRIES, P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 9, n. 10, p. 474-480, out. 2005.
- GAILLARD, R. *et al.* Converging Intracranial Markers of Conscious Access. *PLOS Biology*, v. 7, n. 3, p. e1000061, 17 mar. 2009.
- GROSSMAN, P. *et al.* Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 57, n. 1, p. 35-43, jul. 2004.
- HARNE, B. P.; HIWALE, A. S. EEG Spectral Analysis on OM Mantra Meditation: A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, v. 43, n. 2, p. 123-129, jun. 2018.
- HAUSWALD, A. *et al.* What it means to be Zen: marked modulations of local and interareal synchronization during open monitoring meditation. *Neuro Image*, v. 108, p. 265-273, mar. 2015.
- HEBERT, R.; LEHMANN, D. Theta bursts: an EEG pattern in normal subjects practising the transcendental meditation technique. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 42, n. 3, p. 397-405, mar. 1977.
- HENZ, D.; SCHÖLLHORN, W. I. EEG Brain Activity in Dynamic Health Qigong Training: Same Effects for Mental Practice and Physical Training? *Frontiers in Psychology*, v. 8, p. 154, 2017.
- HENZ, D.; TAENNY, P.; SCHÖLLHORN, W. *Attentional effects of practising qigong with and without music: an eeg study*. Conference of Experimental Psychologists [s.l.: s.n.], p. S35, mar. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/296054207_ATTENTIONAL_EFFECTS_OF_PRACTISING_QIGONG_WITH_AND_WITHOUT_MUSIC_AN_EEG_STUDY.
- HINTERBERGER, T. *et al.* Decreased electrophysiological activity represents the conscious state of emptiness in meditation. *Frontiers in Psychology*, v. 5, p. 99, 17 fev. 2014.
- HODGINS, H. S.; ADAIR, K. C. Attentional processes and meditation. *Consciousness and Cognition*, v. 19, n. 4, p. 872-878, 1 dez. 2010.

- HUNTER, P. G.; GLENN SCHELLENBERG, E.; STALINSKI, S. M. Liking and identifying emotionally expressive music: age and gender differences. *Journal of Experimental Child Psychology*, v. 110, n. 1, p. 80-93, set. 2011.
- HURON, D. *Sweet anticipation: Music and the psychology of expectation*. MIT press; jan. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/209436188_Sweet_Anticipation_Music_and_the_Psychology_of_Expectation.
- INNES, K. E. *et al.* Effects of Meditation versus Music Listening on Perceived Stress, Mood, Sleep, and Quality of Life in Adults with Early Memory Loss: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, v. 52, n. 4, p. 1277-1298, 8 abr. 2016.
- INNES, K. E. *et al.* Meditation and Music Improve Memory and Cognitive Function in Adults with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, v. 56, n. 3, p. 899-916, 2017.
- INNES, K. E. *et al.* Effects of Mantra Meditation versus Music Listening on Knee Pain, Function, and Related Outcomes in Older Adults with Knee Osteoarthritis: An Exploratory Randomized Clinical Trial (RCT). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, v. 2018, p. 7683897, 2018.
- INNES, K. E.; SELFE, T. K. Meditation as a Therapeutic Intervention for Adults at Risk for Alzheimer's Disease - Potential Benefits and Underlying Mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, v. 5, p. 40, 23 abr. 2014.
- JACOBS, T. L. *et al.* Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology*, v. 36, n. 5, p. 664-681, jun. 2011.
- JADHAV, N.; MANTHALKAR, R.; JOSHI, Y. Effect of meditation on emotional response: An EEG-based study. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 34, p. 101-113, 1 abr. 2017.
- JANAKIRAMAIAH, N. *et al.* Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *Journal of Affective Disorders*, v. 57, n. 1-3, p. 255-259, mar. 2000.
- JAO, T. *et al.* Large-Scale Functional Brain Network Reorganization During Taoist Meditation. *Brain Connectivity*, v. 6, n. 1, p. 9-24, fev. 2016.
- JENSEN, O. *et al.* Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, v. 12, n. 8, p. 877-882, ago. 2002.
- JHA, A. P.; KROMPINGER, J.; BAIME, M. J. Mindfulness training modifies subsystems of attention. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, v. 7, n. 2, p. 109-119, jun. 2007.
- JO, J.-M. Analysis of EEG Characteristics for the Effectiveness Verification of Meditation Music. 2014.
- JOKISCH, D.; JENSEN, O. Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 12, p. 3244-3251, 21 mar. 2007.
- JUDITH A. COHEN; CHERYL LASKOWSKI; BETTY A. RAMBUR. The Experience of Movement Meditation: A Dance of Rhythmic Paradox and Time. *International Journal of Human Caring*, v. 12, n. 3, p. 65-73, 1 abr. 2008.

- KAMIOKA, H. *et al.* Effectiveness of music therapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of music interventions. *Patient Preference and Adherence*, v. 8, p. 727-754, 2014.
- KASAMATSU, A.; HIRAI, T. An electroencephalographic study on the zen meditation (Zazen). *Folia Psychiatrica Et Neurologica Japonica*, v. 20, n. 4, p. 315-336, 1966.
- KAUNDINYA, S. D.; KAUNDINYA, D. V. Meditation [Dhyan] Versus Relaxation: A Review With Comprehensive Bibliography. *International Journal of Basic and Applied Physiology*, v. 2, n. 1, p. 18, 2013.
- KAY, B. P. *et al.* Moderating effects of music on resting state networks. *Brain Research*, v. 1447, p. 53-64, 4 abr. 2012.
- KHANNA, S.; GREESON, J. M. A Narrative Review of Yoga and Mindfulness as Complementary Therapies for Addiction. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 21, n. 3, p. 244-252, jun. 2013.
- KIM, H. *et al.* Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain & Development*, v. 28, n. 2, p. 109-114, mar. 2006.
- KNIGHT, W. E.; RICKARD, N. S. Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females. *Journal of Music Therapy*, v. 38, n. 4, p. 254-272, 2001.
- KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 15, n. 3, p. 170-180, mar. 2014.
- LACHAUX, J.-P. *et al.* The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *NeuroImage*, v. 25, n. 2, p. 491-501, 1 abr. 2005.
- LAGOPOULOS, J. *et al.* Increased theta and alpha EEG activity during nondirective meditation. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, v. 15, n. 11, p. 1187-1192, nov. 2009.
- LAKHAN, S. E.; SCHOFIELD, K. L. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, v. 8, n. 8, p. e71834, 2013.
- LANDAU, A. N. *et al.* Different Effects of Voluntary and Involuntary Attention on EEG Activity in the Gamma Band. *The Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 44, p. 11986-11990, 31 out. 2007.
- LAUKKA, P.; JUSLIN, P. N. Similar patterns of age-related differences in emotion recognition from speech and music. *Motivation and Emotion*, v. 31, n. 3, p. 182-191, 2007.
- LAZAR, S. W. *et al.* Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*, v. 16, n. 17, p. 1893-1897, 28 nov. 2005.
- LEE-HARRIS, G. *et al.* Music for Relaxation: A Comparison Across Two Age Groups. *Journal of Music Therapy*, v. 55, n. 4, p. 439-462, 11 dez. 2018.
- LEHMANN, D. *et al.* Reduced functional connectivity between cortical sources in five meditation traditions detected with lagged coherence using EEG tomography. *NeuroImage*, v. 60, n. 2, p. 1574-1586, 2 abr. 2012.
- LOGOTHETIS, N. K. *et al.* Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, v. 412, n. 6843, p. 150-157, 12 jul. 2001.

- LUNDQVIST, L.-O. *et al.* Emotional responses to music: experience, expression, and physiology. *Psychology of Music*, v. 37, n. 1, p. 61-90, 1 jan. 2009.
- LUTZ, A. *et al.* Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, n. 46, p. 16369-16373, 16 nov. 2004.
- LUTZ, A. *et al.* Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 12, n. 4, p. 163-169, abr. 2008.
- MARI-ACEVEDO, J.; YELVINGTON, K.; TATUM, W. O. Normal EEG variants. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 160, p. 143-160, 2019.
- NAKAMURA, S. *et al.* Analysis of music-brain interaction with simultaneous measurement of regional cerebral blood flow and electroencephalogram beta rhythm in human subjects. *Neuroscience Letters*, v. 275, n. 3, p. 222-226, 19 nov. 1999.
- NEWBERG, A. B.; IVERSEN, J. The neural basis of the complex mental task of meditation: neurotransmitter and neurochemical considerations. *Medical Hypotheses*, v. 61, n. 2, p. 282-291, ago. 2003.
- PAGNONI, G.; CEKIC, M. Age effects on gray matter volume and attentional performance in Zen meditation. *Neurobiology of Aging*, v. 28, n. 10, p. 1623-1627, out. 2007.
- PANDA, R. *et al.* Temporal Dynamics of the Default Mode Network Characterize Meditation-Induced Alterations in Consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 10, p. 372, 22 jul. 2016.
- PECK, K. J. *et al.* Music and Memory in Alzheimer's Disease and The Potential Underlying Mechanisms. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, v. 51, n. 4, p. 949-959, 2016.
- PERANI, D. *et al.* Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107, n. 10, p. 4758-4763, 9 mar. 2010.
- PERETZ, I. *et al.* Cortical deafness to dissonance. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 124, n. Pt 5, p. 928-940, maio 2001.
- PLATEL, H. *et al.* The structural components of music perception. A functional anatomical study. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 120 (Pt 2), p. 229-243, fev. 1997.
- RANDALL, W. M.; RICKARD, N. S.; VELLA-BRODRICK, D. A. Emotional outcomes of regulation strategies used during personal music listening: A mobile experience sampling study. *Musicae Scientiae*, v. 18, n. 3, p. 275-291, 2014.
- RAY, W. J.; COLE, H. W. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science (New York, N.Y.)*, v. 228, n. 4700, p. 750-752, 10 maio 1985.
- SABY, J. N.; MARSHALL, P. J. The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental Neuropsychology*, v. 37, n. 3, p. 253-273, 2012.
- SAGGAR, M. *et al.* Intensive training induces longitudinal changes in meditation state-related EEG oscillatory activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 6, p. 256, 10 set. 2012.
- SALIMPOOR, V. N.; ZATORRE, R. J. Neural interactions that give rise to musical pleasure. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts*, v. 7, n. 1, p. 62-75, 2013.

- SALINAS, E.; SEJNOWSKI, T. J. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 2, n. 8, p. 539-550, ago. 2001.
- SAMMLER, D. *et al.* Music and emotion: electrophysiological correlates of the processing of pleasant and unpleasant music. *Psychophysiology*, v. 44, n. 2, p. 293-304, mar. 2007.
- SÄRKÄMÖ, T. *et al.* Cognitive, emotional, and social benefits of regular musical activities in early dementia: randomized controlled study. *The Gerontologist*, v. 54, n. 4, p. 634-650, ago. 2014.
- SATYANARAYANA, M. *et al.* Effect of Santhi Kriya on certain psychophysiological parameters: a preliminary study. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 36, n. 2, p. 88-92, abr. 1992.
- SCHMIDT, L. A.; TRAINOR, L. J. Frontal brain electrical activity (EEG) distinguishes valence and intensity of musical emotions. *Cognition and Emotion*, v. 15, n. 4, p. 487-500, 1 jul. 2001.
- SCHNEIDER, R. H. *et al.* Lower lipid peroxide levels in practitioners of the Transcendental Meditation program. *Psychosomatic Medicine*, v. 60, n. 1, p. 38-41, fev. 1998.
- SHARMA, K. *et al.* Brain-electric activity during eyes open Brahma Kumaris Rajayoga meditation. *MindRxiv*, v. 1, p. 1, mai. 2020. Disponível em: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/196452/>.
- SHARMAN, L.; DINGLE, G. A. Extreme Metal Music and Anger Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 9, p. 272, 2015.
- SORENSEN, S. *et al.* Comparing the Effects of Loving-Kindness Meditation (LKM), Music and LKM Plus Music on Psychological Well-Being. *The Journal of Psychology*, v. 153, n. 3, p. 267-287, 2019.
- STIGSBY, B.; RODENBERG, J. C.; MOTH, H. B. Electroencephalographic findings during mantra meditation (transcendental meditation). A controlled, quantitative study of experienced meditators. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 51, n. 4, p. 434-442, abr. 1981.
- TAKAHASHI, T. *et al.* Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, v. 55, n. 2, p. 199-207, fev. 2005.
- TALLON-BAUDRY, C. *et al.* Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, v. 15, n. 5, p. 654-662, maio 2005.
- TAN, X. *et al.* The Interplay of Preference, Familiarity and Psychophysical Properties in Defining Relaxation Music. *Journal of Music Therapy*, v. 49, n. 2, p. 150-179, 2012.
- TANELI, B.; KRAHNE, W. EEG changes of transcendental meditation practitioners. *Advances in Biological Psychiatry*, v. 16, p. 41-71, 1987.
- TANG, Y.-Y. *et al.* Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 104, n. 43, p. 17152-17156, 23 out. 2007.
- TEI, S. *et al.* Meditators and non-meditators: EEG source imaging during resting. *Brain Topography*, v. 22, n. 3, p. 158-165, nov. 2009.

- THOMAS, J.; JAMIESON, G.; COHEN, M. Low and then high frequency oscillations of distinct right cortical networks are progressively enhanced by medium and long term Satyananda Yoga meditation practice. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 8, p. 197, 2014.
- TOUTAIN, T. G. L. DE O. *et al.* Alfa no estado alterado de consciência: meditação raja yoga. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 18, n. 1, p. 38-43, 3 jul. 2019.
- TRAINOR, L. J.; MCDONALD, K. L.; ALAIN, C. Automatic and controlled processing of melodic contour and interval information measured by electrical brain activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 14, n. 3, p. 430-442, 1 abr. 2002.
- TRAVIS, F. Autonomic and EEG patterns distinguish transcending from other experiences during Transcendental Meditation practice. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, v. 42, n. 1, p. 1-9, ago. 2001.
- TROCHIDIS, K.; BIGAND, E. *EEG-based emotion perception during music listening*. [s.l.: s.n.].
- VAN DEN TOL, A. J. M.; EDWARDS, J. Exploring a rationale for choosing to listen to sad music when feeling sad. *Psychology of Music*, v. 41, n. 4, p. 440-465, 1 jul. 2013.
- VAN LUTTERVELD, R. *et al.* Meditation is associated with increased brain network integration. *NeuroImage*, v. 158, p. 18-25, set. 2017.
- VARELA, F. *et al.* The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 2, n. 4, p. 229-239, abr. 2001.
- VAROTTO, G. *et al.* Music and emotion: an EEG connectivity study in patients with disorders of consciousness. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, v. 2012, p. 5206-5209, 2012.
- VIEILLARD, S.; GILET, A.-L. Age-related differences in affective responses to and memory for emotions conveyed by music: a cross-sectional study. *Frontiers in Psychology*, v. 4, p. 711, 2013.
- VØLLESTAD, J.; NIELSEN, M. B.; NIELSEN, G. H. Mindfulness- and acceptance-based interventions for anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Clinical Psychology*, v. 51, n. 3, p. 239-260, set. 2012.
- WALLACE, R. K. Physiological effects of transcendental meditation. *Science*, v. 167, n. 3926, p. 1751-1754, 27 mar. 1970.
- WEDIN, L. A multidimensional study of perceptual-emotional qualities in music. *Scandinavian Journal of Psychology*, v. 13, n. 4, p. 241-257, 1972.
- WETH, K.; RAAB, M.; CARBON, C.-C. Investigating emotional responses to self-selected sad music via self-report and automated facial analysis. *Musicae Scientiae*, v. 19, p. 412-432, 23 set. 2015.
- WILKINS, R. W. *et al.* Network Science and the Effects of Music Preference on Functional Brain Connectivity: From Beethoven to Eminem. *Scientific Reports*, v. 4, n. 1, p. 6130, 28 ago. 2014.
- WU, J. *et al.* The effects of music on brain functional networks: a network analysis. *Neuroscience*, v. 250, p. 49-59, 10 out. 2013.
- XUE, S.-W. *et al.* Short-term meditation induces changes in brain resting EEG theta networks. *Brain and Cognition*, v. 87, p. 1-6, jun. 2014.

YANG, S. H.; YANG, Q. F.; SHI, J. M. [Observation of electroencephalogram spectrum changes over one year of Qigong training]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi = Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, v. 14, n. 11, p. 643-646, nov. 1994.

ZAMARRA, J. W. *et al.* Usefulness of the transcendental meditation program in the treatment of patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, v. 77, n. 10, p. 867-870, 15 abr. 1996.

ZENTNER, M.; EEROLA, T. Rhythmic engagement with music in infancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 107, n. 13, p. 5768-5773, 30 mar. 2010.



Flores e borboletas

*Original pintado
com os pés por
Maria Goreti Chagas*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

FUNÇÃO COCLEAR EM INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Elen Pereira de Jesus

Caio Leônidas Oliveira de Andrade

Crésio de Aragão Dantas Alves

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O desenvolvimento da função auditiva depende da presença de níveis adequados dos hormônios tireoidianos (HT) (SOHMER; FREEMAN, 1996; FERNANDES; ANDRADE, 2017). A síntese de muitas proteínas e enzimas está condicionada ao funcionamento normal da glândula tireoidiana, cujos hormônios são necessários para a formação de estruturas da orelha média, interna e do correto desempenho da função auditiva (UZIEL; MAROT; RABIE, 1985). A deficiência congênita do hormônio da tireoide pode causar alterações severas no desenvolvimento do sistema auditivo (KNIPPER et al., 2000).

A hipofunção tireoidiana induz o desenvolvimento anormal do sistema auditivo, como, por exemplo, o espessamento da membrana timpânica e da mucosa do ouvido médio, obstrução da tuba auditiva, anormalidades nos ossículos, atraso na maturação ou degeneração do epitélio sensitivo do ouvido interno, hipertrofia da membrana tecatória, entre outros (PRIETO et al., 1990; LONSBURY-MARTIN et al., 1995; KNIPPER et al., 2000; CANTOS et al., 2003; SONG; MCGEE; WALSH, 2008). Esses fatores, em conjunto com a insuficiente abertura dos espaços fluidos da cóclea (sulco espiral interior, túnel de Corti e espaços de Nuel), afetam o desenvolvimento da micromecânica coclear (CANTOS et al., 2000), prejudicando seus mecanismos passivos e ativos (SONG; MCGEE; WALSH, 2008).

Portanto, os HT desempenham um importante papel no desenvolvimento da audição. Situações de redução ou ausência dos HT, como nos quadros de hipotireoidismo congênito, estão frequentemente associadas à perda auditiva (HASHEMIPOUR et al., 2012). A incidência da deficiência auditiva (DA) em indivíduos com hipotireoidismo congênito ainda é incerta, podendo afetar até 20% dos indivíduos (DEBRUYNE;

VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; FRANÇOIS et al., 1994; ROVET et al., 1996). Essa perda pode ocorrer isoladamente ou associada à vertigem e ao zumbido (KNOBEL; NOGUEIRA; MEDEIROS-NETO, 2001).

O funcionamento inadequado das células ciliadas externas, amplificadores cocleares, é, provavelmente, o fator mais crítico que explica a deterioração das emissões otoacústicas nos quadros de hipofunção da glândula tireoidiana (PSALTAKOS et al., 2013; ANDRADE et al., 2019; MACHADO et al., 2019). Esse dado é corroborado por vários achados em modelo animal, tais como a elevação dos limiares ou ausência das emissões otoacústicas produto de distorção (KNIPPER et al., 2000).

Entretanto, a maioria das investigações audiológicas em indivíduos com hipotireoidismo congênito utiliza audiometria tonal, técnica padrão que não tem sensibilidade suficiente para determinar o sítio da lesão. Tendo em vista essa limitação na investigação audiológica, o presente capítulo visa mostrar como os estudos das emissões otoacústicas podem contribuir na determinação de transtornos auditivos subclínicos e na localização topográfica da lesão coclear.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado pela deficiência na síntese ou na ação dos HT representando a disfunção metabólica mais comum na infância e afetando cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos, no mundo, e 1:2500 nascidos vivos, no Brasil (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006; CARVALHO et al., 2007). Essa patologia é a principal causa de retardo mental evitável (SETIAN, 2007).

A etiologia do HC pode ser resumida em primária (disgenesia e disormonogênese), central e permanente ou transitória (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006).

A disgenesia tireoidiana (DT), que compreende um grupo heterogêneo de anormalidades da embriogênese tireoidiana, é responsável por, aproximadamente, 80 a 85% dos casos de hipotireoidismo congênito (HC). Inclui etiologias como agenesia (ou hemiagenesia), tireoide ectópica e hipoplasia. Em 10 a 15% dos pacientes, o HC tem origem em diversos níveis da síntese hormonal, sendo conhecida como disormonogênese (RUBIO et al., 2002; RAMOS; NESI-FRANCA; MACIEL, 2008; RAMOS et al., 2009).

Nos indivíduos com DT, verifica-se que uma parcela de 5% são portadores de mutações em genes como o receptor do TSH (*TSHR*), *PAX8*, *NKX2.1* e *FOXE1*, evidenciando uma patogenia muito complexa (RAMOS; NESI-FRANCA; MACIEL, 2008; CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009).

O HC, quando não tratado, resulta num acometimento profundo do crescimento somático e da diferenciação funcional do SNC, pois os hormônios da tireóide são essenciais para o desenvolvimento, o crescimento e homeostase metabólica. Na infância, o hipotireoidismo caracteriza-se por desaceleração do crescimento esquelético e retardos neuropsicomotores e de puberdade. No adulto, prevalecem as manifestações metabólicas (CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009; OLIVEIRA, 2010).

A FUNÇÃO AUDITIVA NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

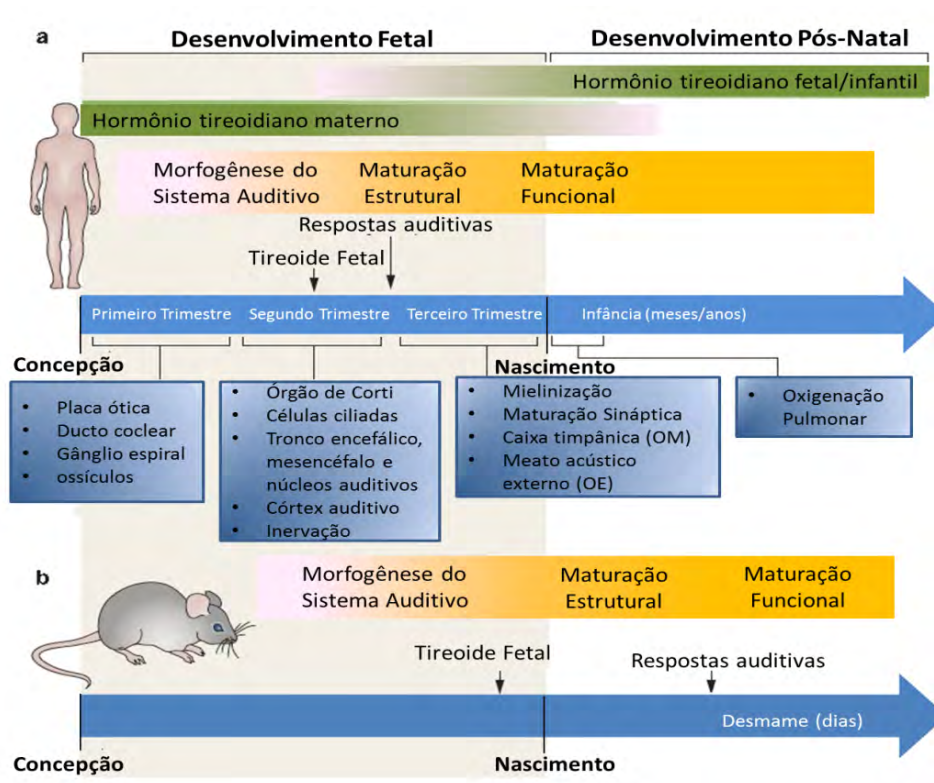
A frequência dos transtornos auditivos no HC é de aproximadamente 100 vezes maior quando comparado a uma população eutireoidiana, nos quais a ocorrência gira em torno de um indivíduo para cada mil nascimentos (DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983). O risco de DA é aumentado devido ao fato de que a ausência dos HT ocorra em períodos importantes para o desenvolvimento das estruturas do sistema auditivo (ROVET et al., 1996).

Estudos com modelo animal indicam que a tiroxina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento embrionário do ouvido interno. No hipotireoidismo congênito, a maturação do epitélio sensorial do ouvido interno torna-se prejudicada, sugerindo a existência, na cóclea em desenvolvimento, de períodos de maior sensibilidade ao hormônio tireoidiano (DEOL, 1976). Em humanos, esse período crítico para maturação da audição corresponde aproximadamente ao intervalo entre o período embrionário e o primeiro ano de vida pós-natal (EGGERMONT et al., 1991) (Figura 1).

Nas ações dos HT, especificamente em sua forma mais ativa triiodotironina (T_3) as células são mediadas pelo receptor do hormônio tireoidiano (TR), um fator de transcrição ligante-regulador que provoca alterações na expressão dos genes-alvo (SAP et al., 1986). A especificidade da ação de T_3 nas células sensitivas da cóclea é conferida, em parte, pela expressão diferencial de três isoformas dos genes receptores codificados pelos receptores do hormônio tireoidiano α (THRA) e β (THRB) (NG et al., 2013), e ambos são expressos na cóclea em desenvolvimento. O padrão de expressão desses genes sugere que a cóclea é um sítio de ação direta dos HT, o que explica muitos achados de anormalidades morfológicas no órgão de Corti em roedores com hipotireoidismo induzido (DEOL, 1973, 1976; UZIEL et al., 1981; O'MALLEY; TURNER, 1995).

Dessa forma, um atraso do fornecimento dos HT antes do início do desenvolvimento da função auditiva resultaria em defeitos permanentes no mecanismo ativo da cóclea (KNIPPER et al., 2000), podendo também levar à redução da permanente dos níveis de proteína β -tectorin na membrana tectória, fator associado à constituição de anormalidade estrutural da membrana tectória e a prejuízos à função coclear (KNIPPER et al., 2000).

Figura 1 - Papel de T_3 no desenvolvimento do sistema auditivo em mamíferos



Fonte: Adaptado de NG e colaboradores (2013).

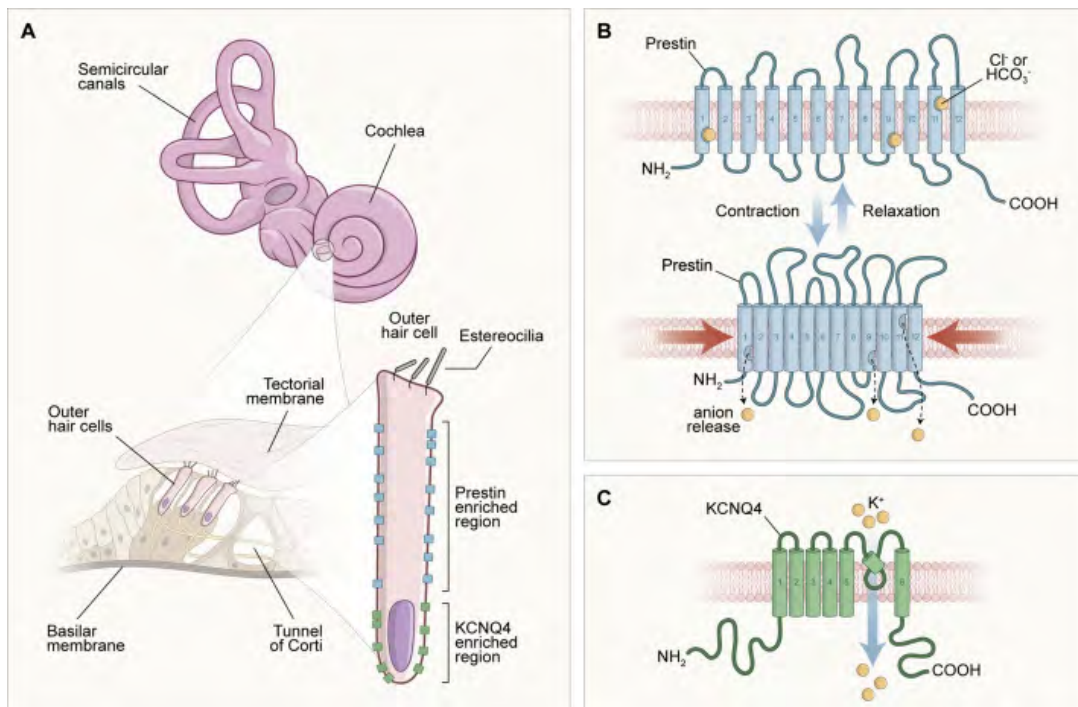
Legenda: a) Desenvolvimento Humano – As respostas auditivas iniciam no período fetal, terceiro trimestre, sendo a sensibilidade auditiva progressivamente ampliada no terceiro trimestre até a primeira infância. No desenvolvimento auditivo, o período T_3 sensível ocorre principalmente durante o desenvolvimento fetal, embora alguns eventos de maturação pós-natal também possam ser observados. Durante o primeiro trimestre, o feto depende do T_4 materno e, possivelmente, T_3 . O feto começa a produzir pequenas quantidades de HT em meados da gestação. Um grande aumento nos níveis de T_4 e T_3 ocorre no momento do nascimento. b) Desenvolvimento dos camundongos - O desenvolvimento do sistema auditivo é relativamente tardio no rato, sendo a sensibilidade auditiva iniciada após o nascimento em quase 2 semanas de idade. Os mais importantes períodos do desenvolvimento do sistema auditivo, em humanos e camundongos, estão representados pelas caixas amarelas sombreadas.

As células ciliadas externas (CCE) são altamente sensíveis aos níveis séricos dos hormônios tireoidianos (KNIPPER et al., 2000). Em situações de deficiência desses hormônios, no início da função auditiva, as CCE são pobremente diferenciadas das demais células da cóclea, apresentando citoplasma com escassez de organelas citoplasmáticas,

como os ribossomos, retículo endoplasmático e mitocôndrias (UZIEL,1983). Além disso, verifica-se formação insuficiente e alterações na estabilidade dos microtúbulos, com aumento da expressão actina filamentososa, o que eleva a rigidez e diminui a massa da membrana celular, afetando diretamente o processo de amplificação coclear (SZARAMA et al., 2013).

A expressão do gene *Slc26a5*, que codifica a proteína prestina, considerada o motor das CCE no processo de amplificação coclear (ZHENG et al., 2000), encontra-se reduzida. A prestina se mostra imatura e com distribuição reduzida em condições de hipotireoidismo (WEBER et al., 2002). Do mesmo modo, a expressão do gene codificador dos canais de K^+ e *KCNQ4*, responsáveis pela formação do potencial endolinfático, também estão significativamente reduzidos nessas condições (WINTER et al., 2006; ANDRADE et al., 2017; ANDRADE; ALVES; RAMOS, 2021) (Figura 2).

Figura 2 - Esquema da configuração morfológica e distribuição especial das proteínas transmembrana responsáveis pela geração do potencial endolinfático (*KCNQ4*) e eletromotilidade coclear (prestina)



Fonte: Andrade e colaboradores (2021).

Legenda: a) As estruturas da orelha interna são ilustradas em diferentes partes: no topo da imagem, estão a cóclea e os canais semicirculares, estruturas que compõem a orelha interna macroscopicamente; à esquerda da imagem na porção inferior, na análise microscópica,

encontra-se o órgão espiral (Túnel de Corti) formado pela membrana tectorial, células de suporte e sensoriais; e à direita da imagem, pode-se observar a morfologia da célula ciliada externa, delimitando a localização molecular das proteínas transmembrana prestina (lateral) e KCNQ4 (basal). b) Arranjo único da proteína prestina e sua fisiologia. Prestin está envolvido com a função motora das células ciliadas externas (CCE). Essa atividade ocorre quando as CCEs são despolarizadas por meio do influxo de cargas elétricas positivas de K^+ após uma estimulação sonora, criando um ambiente intracelular positivo que favorece o deslocamento dos ânions Cl^- dos locais de ligação da prestina para o citoplasma. Esse movimento de carga elétrica provoca um encurtamento da prestina e, conseqüentemente, uma redução do tamanho da CCE, caracterizando o mecanismo ativo e a bioeletromotilidade da CCE que ocorre na ausência de cálcio e ATP. c) Após a despolarização, uma CCE entra na fase de repolarização e hiperpolarização devido à saída de cátions da porção basal dos canais de potássio formados pela proteína transmembrana KCNQ4, que contribui para a geração do potencial endolinfático.

Essas mudanças são acompanhadas de numerosos dendritos aferentes anormais e atraso marcante no crescimento dos terminais eferentes abaixo das células ciliadas externas (UZIEL; MAROT; RABIE, 1983).

ESTUDO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Por décadas, a integridade auditiva era restrita às avaliações voltadas para as pesquisas dos limiares psicoacústicos. Contudo, estudos demonstram sinais de deficiência e/ou lesões em algumas estruturas do sistema auditivo, mesmo antes de causar modificações nos limiares auditivos, identificados através de exames como os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) e as emissões otoacústicas (EOA) evocadas (AZEVEDO, 2003).

O advento das emissões otoacústicas acrescentou novos conhecimentos acerca do funcionamento das células ciliadas externas (CCE), revolucionando o conhecimento da fisiologia coclear e do sistema auditivo. Nesse contexto, ratificou-se que as CCE não atuavam como receptor coclear na codificação da mensagem sonora, atribuindo-lhe a função de efetores cocleares ativos em decorrência das suas propriedades biomecânicas, capacidade de contração rápida e lenta. Portanto, as emissões otoacústicas seriam produtos da energia mecânica liberada na contração rápida das CCE (OLIVEIRA, 2003).

Diversos estudos têm reportado que EOA são capazes de indicar alterações auditivas e/ou lesões cocleares subclínicas, ainda indetectáveis nas avaliações auditivas convencionais, sendo, portanto, um teste da função coclear mais sensível que a audiometria tonal liminar (AZEVEDO, 2003; BALATSOURAS, 2004; KNIGHT et al., 2007; SANTOS, 2010). Em caso de perdas auditivas endococleares, as CCE são as primeiras a apresentar

anormalidades. Quando as EOA estão ausentes em indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, sugerem sempre danos no amplificador coclear (LONSBURY-MARTIN; MARTIN; TELICHI, 2001).

Em portadores de distúrbios metabólicos, a investigação da função coclear tem se mostrado útil (SANTOS, 2010), haja vista que os tecidos que compõem o sistema auditivo são extremamente sensíveis às alterações metabólicas do organismo (MARCHIORI; GIBRIN, 2003). De fato, a cóclea, devido a sua intensa atividade e pequena reserva energética, está significativamente susceptível a essas alterações (AZEVEDO, 2003).

Nos casos de disfunção da glândula tireoidiana, como no hipotireoidismo congênito, cujos efeitos fisiológicos da ausência ou redução dos HT induzem a uma série de alterações estruturais no sistema auditivo, em especial na porção sensitiva da estrutura periférica, alterando a micromecânica coclear, as EOA podem ser usadas, fornecendo informações indiretas - indisponíveis nos demais métodos de avaliação auditiva - a respeito da função coclear com acurácia (PARAZZINI et al., 2002).

Essa determinação somente é possível com as EOA, por ser o teste mais sensível na detecção de comprometimentos precoces no mecanismo de amplificação coclear (LONSBURY-MARTIN; MARTIN; TELICHI, 2001), já que qualquer funcionamento inadequado no amplificador coclear é tido como fator crítico para explicar a deterioração das EOA no hipotireoidismo (LI; HENLEY; O'MALLEY, 1999).

Embora alguns estudos demonstrem ausência nos registros das EOA nos casos de hipofunção tireoidiana (BRUCKER-DAVIS et al., 1996; KHECHINASCHVILI et al., 2007; SANTOS et al., 2010; PSALTAKOS et al., 2013), com o impacto negativo específico da disfunção tireoidiana sobre as atividades bioeletromecânicas da cóclea, outros autores (FRANÇOES et al., 1993; PARAZZINI et al., 2002) discordam, atestando que hipotireoidismo não interfere na função coclear, uma vez que as EOA estariam presentes nessa população. Entretanto, esses estudos analisaram apenas a presença ou ausência das EOA, mas não consideraram a amplitude do sinal de registro.

Nesse sentido, mudanças significativas na amplitude das EOA foram encontradas quando consideradas na análise dos registros, a qual demonstrou decréscimo evidente nos indivíduos com hipotireoidismo, especialmente nas altas frequências, sugerindo que as estruturas da porção basal da cóclea são as mais afetadas (FRANÇOES et al., 1993; SANTOS et al., 2010; PSALTAKOS et al., 2013; ANDRADE, 2014), conferindo também às EOA a habilidade de localização topográfica da lesão coclear (ANDRADE, 2014).

François e colaboradores (1993) estudaram o registro das EOA em indivíduos com HC antes e após o tratamento com a levotiroxina. Nesse estudo, as respostas das EOA estavam presentes em ambos os grupos de HC, tal como no grupo comparação, concluindo que a funcionalidade das CCE independe das condições metabólicas dos indivíduos. Porém, a presença das EOA no grupo do HC, antes do tratamento com a levotiroxina, apresentava redução da amplitude de resposta, quando comparada aos

demais grupos. Esses achados foram compartilhados por Andrade (2014), que encontrou redução nas amplitudes das EOA, em especial nas altas frequências, nos indivíduos com HC que estavam em tratamento de reposição hormonal com a levotiroxina.

Parazzini e colaboradores (2002) também não encontraram diferenças significativas nos registros das EOA nos grupos de recém-nascidos com e sem HC, evidenciando que o hipotireoidismo congênito exerce pouca influência na função coclear. Porém, seus resultados também demonstraram um aumento do número de orelhas classificadas pelo equipamento de análise como '*falha*', indicando suscetibilidade coclear pré-clínica, provavelmente relacionado com a hiperfunção tireoidiana.

É interessante destacar que as pesquisas supracitadas com HC e função coclear foram realizadas em indivíduos que cursavam do período neonatal à primeira infância; nesses casos, o estado hormonal da mãe pode ter influenciado a audição dos recém-nascidos, por haver transferência do HT através da placenta durante a gestação. (FRANÇOES et al., 1993; BRUCKER-DAVIS et al., 1996)

Além disso, verifica-se que muitas crianças que compunham as amostras desses estudos estavam realizando, precocemente, a terapia de reposição hormonal com a levotiroxina e com média de idade de início do tratamento reduzida, fato que explicaria a razão do "n" dos respectivos estudos não apresentarem problemas auditivos evidentes (HASHEMIPOUR et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a cóclea é um órgão rico em receptores para os HT, bem como uma região de intensa atividade metabólica, ela é potencialmente sensível à deficiência congênita desses hormônios.

A maioria dos estudos que investiga a associação entre o hipotireoidismo e a audição utiliza a audiometria tonal liminar e imitanciometria como métodos padrão para o monitoramento da audição. Porém, essas técnicas não realizam uma topografia exata da lesão coclear, o que é mais bem estudado através das emissões otoacústicas, teste mais sensível para detecção de comprometimentos precoces da função coclear.

Verifica-se a necessidade de estudos que contemplem técnicas eletroacústicas e eletrofisiológicas, a fim de melhor definir e estabelecer o fenótipo clínico das possíveis deficiências ou transtornos ao sistema auditivo, bem como determinar precisamente o topodiagnóstico das lesões secundárias quanto ao aporte insuficiente dos hormônios tireoidianos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, Springfield, v. 117, n. 6, p. 2290-2303, 2006.
- ANDRADE, C. L. O. *Estudo das emissões otoacústicas produto por distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento de reposição hormonal*. 2014. 65 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.
- ANDRADE, C. L. O.; ALVES, C. A. D.; RAMOS, H. E. Congenital Hypothyroidism and the Deleterious Effects on Auditory Function and Language Skills: A Narrative Review. *Front Endocrinol*, v. 12, p. 1-6, 2021.
- ANDRADE, C. L. O.; MACHADO, G. C.; FERNANDES, L. C.; SILVA, L. C.; ALBUQUERQUE, J. M.; ESTRELA, H. R.; ALVES, C. A. D. Mechanisms involved in hearing disorders of thyroid ontogeny: A literature review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 22, p. 1-5, 2017.
- ANDRADE, C. L. O.; MACHADO, G. C.; MAGALHÃES, L. P. F. *et al.* Cochlear dysfunction evidenced by reduction of amplitude of otoacoustic responses in patients with congenital hypothyroidism. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 122, p. 12-17, 2019.
- AZEVEDO, M. F. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Ed. Pulso, 2003. p. 35-83.
- BALATSOURAS, D. The evaluation of noise-induced hearing loss with distortion product otoacoustic emissions. *Medical Science Monitor*, New York, v. 10, n. 4, p. 218-222, 2004.
- BRUCKER-DAVIS, F. *et al.* Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Springfield, v. 81, n. 8, p. 2768-2772, 1996.
- CANTOS, C. *et al.* Olivocochlear efferent innervation of the organ of corti in hypothyroid rats. *The Journal of Comparative Neurology*, New York, v. 459, n. 4, p. 454-467, 2003.
- CANTOS, R. *et al.* Study of the olivocochlear neurons using two different tracers, fast blue and cholera toxin, in hypothyroid rats. *Anatomy and Embryology*, Berlin, v. 201, n. 4, p. 245-257, 2000.
- CARVALHO, T. M. *et al.* Newborn screenings: A national public health programme in Brazil. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Lancaster, v. 30, n. 4, p. 615, 2007.
- CHIAMOLERA, M. I.; WONDISFORD, F. E. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, Springfield, v. 150, n. 3, p. 1091-1096, 2009.
- DEBRUYNE, F.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; BASTIJNS, P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology*, New York, v. 22, n. 4, p. 404-409, 1983.
- DEOL, M. S. An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism. *Journal of Medical Genetics*. London, v. 10, n. 3, p. 235-242, 1973.

- DEOL, M. S. The role of thyroxine in the differentiation of the organ of Corti. *Acta Otolaryngologica*, London, v. 81, n. 5-6, p. 429-435, 1976.
- EGGERMONT, J. J. *et al.* Maturation of the traveling-wave delay in the human cochlea. *Journal of the Acoustical Society of America*, Lancaster, v. 90, n. 1, p. 288-298, 1991.
- FERNANDES, L. C.; ANDRADE, C. L. Impact of diabetes and defective thyroid ontogenesis on audition. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, v. 3, p. 1-1, 2017.
- FRANÇOIS, M. M. D. *et al.* Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, v. 424, n. 3, p. 4444-4446, 1994.
- FRANÇOIS, M. *et al.* Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. *Acta Otolaryngologica*. London, v. 113, n. 1, p. 39-42, 1993.
- HASHEMIPOUR *et al.* Hearing impairment in congenitally hypothyroid patients. *Iranian Journal of Pediatrics*, Isfahan, v. 22, n. 1, p. 92-96, 2012.
- KHECHINASCHVILI *et al.* The hearing system under thyroid hypofunction. *Georgian Medical News*, Tbilisi, v. 144, p. 30-33, 2007.
- KNIGHT, K. R. *et al.* Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 25, n. 10, p. 1190-1195, 2007.
- KNIPPER, M. *et al.* Thyroid hormone deficiency before the onset of hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. *Journal of Neurophysiology*, Washington, v. 83, n. 5, p. 3101-3112, 2000.
- KNOBEL, M.; NOGUEIRA, C. R.; MEDEIROS-NETO, G. Genética molecular do hipotireoidismo congênito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 24-31, 2001.
- LI, D.; HENLEY, C. M.; O'MALLEY, B. W. Jr. Distortion product otoacoustic emissions and outer hair cell defects in the *hyt/hyt* mutant mouse. *Hearing Research*, Amsterdam, v. 138, n. 1-2, p. 65-72, 1999.
- LONSBURY-MARTIN, B. L. *et al.* New approaches to the evaluation of the auditory system and a current analysis of otoacoustic emissions. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Rochester, v. 112, n. 1, p. 50-63, 1995.
- LONSBURY-MARTIN, B. L.; MARTIN, G. K.; TELICHI, F. F. Emissões otoacústicas. In: MUSIEK, F. E.; RINTELMANN, W. F. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. Barueri: Manole, 2001. p. 163-192.
- MACHADO, G. C. *et al.* Study of cochlear function in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *International Journal of Otorhinolaryngology*, v. 19, p. 1-7, 2019.
- MARCHIORI, L. L. M. de; GIBRIN, P. C. D. Diabetes mellitus: prevalência de alterações auditivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 82-86, 2003.
- NG, L. *et al.* Making sense with thyroid hormone the role of T3 in auditory development. *Nature Reviews Endocrinology*, Bethesda, v. 9, p. 296-307, 2013.
- OLIVEIRA, J. A. A. Fisiologia da audição - cóclea ativa. In: FIGUEIREDO, M. S. *Emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos, SP: Ed. Pulso, 2003. p. 11-34.

OLIVEIRA, T. L. *Caracterização clínica e molecular de pacientes com hipotireoidismo congênito de Monte Santo-Bahia-Brasil*. 2010. 56 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.

O'MALLEY, B. W.; LI, D.; TURNER, D. S. Hearing loss and cochlear abnormalities in the congenital hypothyroid (hyt/hyt) mouse. *Hearing Research*, Amsterdam, v. 88, n. 1-2, p. 181-189, 1995.

PARAZZINI, M. *et al.* Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hearing Research*, Amsterdam, v. 166, n. 1-2, p. 136-142, 2002.

PRIETO, J. J. *et al.* The effect of hypothyroidism on the development of the glycogen content of organ of Corti's hair cells. *Brain research. Developmental Brain Research*, Amsterdam, v. 51, n. 1, p. 138-141, 1990.

PSALTAKOS, V. *et al.* Cochlear dysfunction in patients with acute hypothyroidism. *European Archives of Otorhinolaryngology*, Heidelberg, v. 270, n. 11, p. 2839-2848, 2013.

RAMOS, H. E.; NESI-FRANCA, S.; MACIEL, R. M. New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, Rio de Janeiro, v. 52, n. 9, p. 1403-1415, 2008.

RAMOS, H. E. *et al.* Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. *American Thyroid Association*, New York, v. 19, n. 1, p. 61-68, 2009.

ROVET J. *et al.* Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, v. 128, n. 6, p. 776-783, 1996.

RUBIO, I. G. S. *et al.* G. Hipotireoidismo congênito: recentes avanços em genética molecular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p. 391-401, 2002.

SANTOS, K. T. P. *et al.* Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, v. 76, n. 4, p. 478-484, 2010.

SAP, J. *et al.* The c-erbA protein is a high affinity receptor for thyroid hormone. *Nature*, London, v. 324, n. 10, p. 635-640, 1986.

SETIAN, N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 209-216, 2007.

SOHMER, H.; FREEMAN, S. The importance of thyroid hormone for auditory development in the fetus and neonate. *Audiology Neurootology*, New York, v. 1, n. 3, p. 137-147, 1996.

SONG, L.; MCGEE, J.; WALSH, E. J. The influence of thyroid hormone deficiency on the development of cochlear nonlinearities. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. New York, v. 9, n. 4, p. 464-476, 2008.

SZARAMA, K. B. Thyroid hormone increases fibroblast growth factor receptor expression and disrupts cell mechanics in the developing organ of Corti. *Developmental Biology*, p. 13-16, 2013.

UZIEL, A. *et al.* Effects of hypothyroidism on the structural development of the organ of Corti in the rat. *Acta Otolaryngologica*. London, v. 92, p. 469-480, 1981.

UZIEL, A. *et al.* Cochlear synaptogenesis in the hypothyroid rat. *Brain Research*, Amsterdam, v. 7, n. 2-3, p. 295-301, 1983.

UZIEL, A.; MAROT, M.; RABIE, A. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat. II. Electrophysiological study. *Brain Research*, Amsterdam, v. 351, n. 1, p. 123-127, 1985.

WEBER, T. *et al.* Thyroid hormone is a critical determinant for the regulation of the cochlear motor protein prestin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 99, n. 5, p. 2901-2906, 2002.

WINTER, H. *et al.* Thyroid hormone receptors TRalpha1 and TRbeta differentially regulate gene expression of Kcnq4 and prestin during final differentiation of outer hair cells. *Journal of Cell Science*, London, v. 119, n. 14, p. 2975-2984, 2006.

ZHENG, J. *et al.* Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. (2000) *Nature*, London, v. 405, n. 6783, p. 149-155, 2000.



Beleza selvagem

*Original pintado com
a boca por
Bruce G. Peardon*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

CULPA RELACIONADA AO TRAUMA NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Thais Prado de Matos
Irismar Reis de Oliveira
Pedro Paulo Pires dos Santos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Ao longo da vida, as pessoas estão sujeitas a adversidades que fogem do controle, como circunstâncias perigosas, ameaças, situações estressantes e catástrofes ou acidentes. Tais eventos inesperados podem alterar completamente os sistemas estruturados internamente do indivíduo e desorganizar os esquemas e estratégias de enfrentamento, ocasionando tensão emocional, ansiedade, sensação de desesperança, abandono e desamparo. (CORNEJO, 2021)

O entendimento sobre o próprio sofrimento e o estresse posterior ao evento vivenciado pode ser traduzido, de forma particular, em verdadeiras tragédias, crises ou traumas mentais. Essas circunstâncias podem ter consequências psicológicas relevantes, impactando na saúde mental e física da pessoa, tornando-a refém desses eventos. (AS; WESLANG; PARANHOS, 2008)

Em virtude do altos índices mundiais de exposição a eventos traumáticos, o interesse na compreensão do impacto do trauma no funcionamento psíquico, vem sendo crescente. Uma das consequências graves a exposição desses eventos, considerados traumáticos, é o desenvolvimento do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT). (CORNEJO, 2021; SA; WESLANG; PARANHOS, 2008; SCHAEFER; LOBO; KRISTENSEN, 2012) Segundo o a quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5), o TEPT constitui-se de lembranças recorrentes e intrusivas, após um evento traumático (vivenciado ou presenciado), podendo ser uma exposição ou ameaça de morte, ferimento grave ou violência sexual (ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA, 2013).

Norman e colaboradores (2019) desenvolveram um trabalho mostrando que as cognições de culpa relacionadas ao trauma têm relação com a gravidade dos sintomas de TEPT e funcionamento geral, interpessoal e de autocuidado, por conta do sofrimento emocional. Constataram que, quanto maior a gravidade da culpa, menor é a redução dos sintomas de TEPT no tratamento. Esses indivíduos podem apresentar distorções cognitivas importantes e prejudiciais por acreditarem que não são dignos da felicidade e merecem sofrer.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRAUMA

O termo “trauma”, na Grécia antiga, referia-se a uma lesão física e, atualmente, é amplamente utilizado no campo da saúde como na Medicina e áreas afins. Na Psicologia, o termo é usado para definir uma situação ou experiência que deixou uma marca negativa, uma ferida psicológica ou emocional. Na década de 1980, o conceito também foi utilizado para descrever vítimas de eventos e experiências traumáticas, bem como os efeitos e sintomas que essas situações causavam nas pessoas (CORNEJO, 2021).

No campo da Psicologia e da Psiquiatria, o termo “trauma” pode ser aplicado a algo externo, e que tenha intensidade suficiente para superar a capacidade do sujeito de dominar e elaborar psiquicamente o ocorrido. O trauma é caracterizado por uma ruptura ou instante capaz de promover mudança duradoura no sujeito, espalhando-se e manifestando seus efeitos em diversos processos psíquicos (CAMARA, 2011; GONZALES DE RIVERA, 2001).

SOBRE O TEPT

O TEPT é um transtorno psiquiátrico que pode ocorrer após a pessoa experienciar ou presenciar eventos com risco de morte, como ataques terroristas, acidentes graves, agressões físicas pessoais violentas, desastres naturais, entre outros. Seu início varia de acordo com a exposição ao evento traumático (ECHEBURUA, 2010; SCHAEFER, 2011). Para realizar a avaliação, é preciso que o indivíduo preencha os critérios diagnósticos previstos no DSM, considerando características clínicas relevantes, verificando os sintomas e alterações na qualidade de vida da pessoa (SCHETSCHKE, 2021).

O desenvolvimento do TEPT pode estar relacionado a fatores ambientais que caracterizam o evento traumático, como a gravidade do próprio evento, o estresse acumulado no indivíduo, o impacto no grupo social ou o ambiente em que ocorre. Fatores pessoais relacionados a gênero, idade, escolaridade, histórico familiar psiquiátrico, eventos traumáticos anteriores e violência familiar também podem estar relacionados ao desenvolvimento do transtorno (CORNEJO, 2021).

Indivíduos com TEPT apresentam dificuldades de funcionamento, podendo ter grande impacto na vida da pessoa, tendendo a piorar o transtorno. Entre as dificuldades funcionais, estão problemas interpessoais (relacionamentos afetivos, relações familiares, parentalidade e redes sociais), dificuldade em atingir objetivos profissionais ou acadêmicos e dificuldade em prestar cuidados médicos e diários a alguém. A compreensão da relação do TEPT e essas dificuldades de funcionamento são fundamentais para que o tratamento compreenda não apenas a redução dos sintomas, mas o indivíduo em suas necessidades globais (NORMAN *et al.*, 2019).

O TEPT e as dificuldades funcionais também podem estar ligados através de mecanismos como a culpa relacionada ao trauma. São identificados quatro tipos de cognições desadaptativas ligados à culpa pós-traumática: introspectiva (o indivíduo acredita que sabia do resultado no momento do trauma), falha de justificativa (o indivíduo justifica suas ações escolhidas no momento do trauma), responsabilidade (se responsabiliza pelo evento traumático) e transgressão (acredita que alguém transgrediu ou violou valores importantes). É comum a pessoa experimentar o sentimento de culpa após vivenciar um trauma. Dentre os indivíduos com provável TEPT, 83% relatam sentir culpa relacionada ao trauma (NORMAN *et al.*, 2019).

AVALIAÇÃO DO TEPT

No âmbito da avaliação dos efeitos pós-traumáticos, é importante que se tenha cutela na elaboração do plano de avaliação, verificando quais os instrumentos mais adequados que englobam a variedade de fatores que possam contribuir para a manifestação sintomática. Outro ponto importante se refere aos fatores predisponentes, desencadeantes e mantenedores dos sintomas pós-traumáticos. O conhecimento teórico do transtorno e o seu entendimento colabora tanto na avaliação como no diagnóstico e tratamento. (SCHAEFER; LOBO; KRISTENSEN, 2012)

Considerando que nem todos os indivíduos que se expõem a um evento traumático desenvolvem TEPT, é importante observar o impacto do trauma na qualidade de vida, estabilidade emocional e saúde mental global da pessoa (CORNEJO, 2021; ECHEBURUA, 2010).

Um componente essencial no tratamento e diagnóstico do TEPT é a avaliação dos sintomas do transtorno. Dentre os objetivos principais, estão: detecção da exposição ao trauma, avaliação dos critérios diagnósticos e avaliação da gravidade dos sintomas durante o tratamento. A avaliação pode envolver várias etapas, desde a triagem inicial, com entrevistas diagnósticas e questionários de sintomas. A junção das informações coletadas em cada etapa, fornece dados importantes para o planejamento e monitoramento do progresso do tratamento (ECHEBURUA, 2010; LANCASTER, 2016). Para

o fechamento do seu diagnóstico, devem ser preenchidos os critérios estabelecidos e descritos no DSM-5.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ACORDO COM DSM-5

Os eventos estressores traumáticos tiveram sua primeira descrição no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM), na sua terceira edição, estes foram caracterizados como estressores de vida extremos, considerados fora da cadeia normal de experiências dos seres humanos (American Psychiatric Association [APA], 1980). Após a realização de estudos epidemiológicos, foi constatado que o TEPT poderia ser desenvolvido após uma variedade de estressores de vida, frequentemente experienciados pelos sujeitos. Com isso a definição de eventos estressores traumáticos foi sendo adaptada ao longo das edições do DSM. (SCHAEFER; LOBO; KRISTENSEN, 2012)

Atualmente os critérios para o diagnóstico do TEPT são descritos na quinta edição do DSM da Associação Psiquiátrica Americana (APA) (2013), considerando a exposição a eventos com ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, sintomas invasivos relacionados ao evento traumático, tendo início após a ocorrência do evento. A pessoa pode evitar, de forma persistente, situações associadas ao evento traumático, memórias, pensamentos ou sentimentos que causem angústia (após a ocorrência do evento) apresentando sofrimento e prejuízo social em áreas importantes. Podem ser observadas mudanças cognitivas e de humor relacionados ao evento traumático, tendo início ou agravando depois o evento.

CULPA

A culpa é considerada como uma construção composta por um conjunto de cognições interrelacionadas e emoções negativas, tendo como componentes primários um evento negativo, angústia, ausência de justificativas, senso de responsabilidade, e crenças distorcidas. (KUBANY *et al.*, 1995). A culpa relacionada ao trauma está ligada a experimentar emoções de angústia e avaliar de forma negativa a ação, ou inação, durante o evento traumático como incongruentes aos valores do sujeito. Por isso, a culpa relacionada ao trauma é tão importante na manutenção do TEPT (HERBERT *et al.*, 2020), assim como em diversas formas de psicopatologia pós traumática. (NORMAN *et al.*, 2014).

Os fatores emocionais têm sido uma preocupação de muitos pesquisadores sobre o TEPT; medo e culpa são duas respostas emocionais comuns encontradas no transtorno. De acordo com a literatura, o TEPT surge especialmente de três emoções: medo, culpa e vergonha. Nos casos de um desastre natural, o medo e a culpa são mais comuns,

sendo esta a resposta mais frequentes em sobreviventes a traumas em geral. (WANG; WU; LAN, 2020).

Sendo assim, a culpa é considerada uma emoção ligada a questões morais, caracterizada por autoavaliação negativa. Sendo assim, sentimento de culpa pode levar os indivíduos com TEPT a adotar estilos de processamento cognitivo não adaptativos (por exemplo, ruminação), como forma de lidar com os eventos traumáticos, dificultando o tratamento. (WANG; WU; LAN, 2020). A culpa relacionada ao trauma também pode estar ligada ao pensamentos catastróficos (NORMAN *et al.*, 2014), mantendo ou exacerbando o TEPT. (HERBERT *et al.*, 2020).

Como a Por ter sido constatado o importante papel da culpa pós-traumática no desenvolvimento e manutenção de várias formas de psicopatologia pós-traumática, ela deve ser considerada no planejamento da intervenção. Entre os tratamentos, a terapia baseada em evidências para TEPT, como terapia de exposição prolongada (EP) e terapia de processamento cognitivo (TPC) podem trazer benefícios para o indivíduo no processamento da culpa traumática. No entanto, ainda não foram desenvolvidos estudos para verificar até que ponto eles reduzem a culpa, estudos mostram que alguns pacientes abandonam o tratamento antes do término e outros ainda apresentam sintomas de TEPT mesmo após concluírem o tratamento. (NORMAN *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os eventos traumáticos ocorrem independentemente do controle do indivíduo e são frequentes na vida. No entanto, não são todas as pessoas que sofrem traumas que desenvolvem TEPT. O estresse traumático não consiste em uma mera sobrecarga temporária das capacidades adaptativas, mas em uma alteração profunda e duradoura, senão permanente, do funcionamento mental. Nesse sentido, considerando que algumas pessoas não têm conhecimento do transtorno, ou ainda, algumas delas não foram diagnosticadas adequadamente, continuam a viver com os sintomas causados pelo TEPT e tem sua vida afetada profundamente. (CORNEJO, 2021; OSSEININEJAD, 2019).

A culpa relacionada ao trauma foi identificada como tendo um papel no desenvolvimento e manutenção de múltiplas formas de psicopatologia pós-traumática. Intervenções cognitivas para reduzir a culpa relacionada ao trauma podem ser um caminho para reduzir os sintomas de PTSD e outras psicopatologias pós-traumáticas. Indivíduos com TEPT que vivenciam a culpa associada ao trauma, podem apresentar sofrimento mental intenso e maior resistência ao tratamento. Considerando-se a culpa um tipo de emoção moral caracterizada por autoavaliação negativa, ela pode interferir no processo de ressignificação do evento e comprometer o tratamento (WANG; WU; LAN, 2020). Além disso, a culpa relacionada ao trauma, quando persistente, pode estar ligadas aos

comportamentos evitativos de enfrentamento e manutenção do medo, que contribuem para o TEPT. (HERBERT *et al.*, 2020) Sendo assim, a avaliação da culpa relacionada ao trauma no TEPT é fundamental para um prognóstico favorável. (HERBERT *et al.*, 2020; WANG; WU; LAN, 2020)

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para um bom prognóstico. No entanto, as comorbidades precisam ser identificadas e tratadas, pois a resposta ao tratamento pode variar de acordo com a presença de outras condições psicológicas. Uma equipe multidisciplinar é o mais indicado, além do apoio dos familiares e pessoas significativas durante o tratamento.

Pesquisas futuras devem estar atentas em como ajudar a fortalecer a resiliência dos sobreviventes ao trauma, desenvolvendo recursos internos para capacitá-los a lidar de forma mais eficaz com os eventos estressantes. Nesse sentido, é importante demonstrar a eficácia e avaliar o custo-eficácia das intervenções após o trauma.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5). Porto Alegre: Artmed, 2013.
- CAMARA, Gabriel. O trauma, a fantasia e o Édipo. *Cogito*, Salvador, v. 12, p. 57-61, 2011. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519_94792011000100011&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 28 set. 2021.
- CORNEJO TROCHE, Orlando Mauricio. Terapia breve centrada en soluciones en un caso de transtorno de estrés post traumático. *Ajuyu*, La Paz, v. 19, n. 1, p. 160-194, mar. 2021. Disponível em: http://www.scielo.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077_21612021000100006&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 28 sep. 2021.
- ECHEBURUA, Enrique. The challenge of posttraumatic stress disorder prevention: how to survive a disaster? *Ter Psicol*, Santiago, v. 28, n. 2, p. 147-154, dic. 2010. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S718_48082010000200002&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 28 sep. 2021.
- GONZALES DE RIVERA, J. L. Psicoterapia de crise. *Originais e Resenhas*, p. 9, 2001. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/neuropsiq/n79/n79a04.pdf>.
- HERBERT, M. S.; MALAKTARIS, A. L.; LYONS, R.; NORMAN, S. B. Trauma-related guilt and pain among veterans with PTSD. *Psychiatry Res.*, v. 27, n. 285, p. 112820, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557792/>. Acesso em: nov. 2021.
- OSSEININEJAD, S. M.; JAHANIAN, F.; ELYASI, F.; MOKHTARI, H.; KOULAEI, M. E.; PASHAEI, S. M. A prevalência de transtorno de estresse pós-traumático entre enfermeiras de emergência: um estudo transversal no norte do Irã. *Biomedicina* (Taipei), v. 9, n. 3, 19, set. 2019. DOI: 10.1051 /bmdcn / 2019090319.
- KUBANY, E. S.; ABUEG, F. R.; OWENS, J. A.; BRENNAM, J. M.; KAPLAN, A. S.; WATSON, S. B. Initial examination of a multidimensional model of trauma-related guilt: Applications to

combat veterans and battered women. *J Psychopathol Behav.*, V. 21, n. 1, p. 78-88, feb. 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F0229056>. Acesso em: nov. 2021

LANCASTER, C. L.; TEETERS, J. B.; GROS, D. F., BACK, S. E. Transtorno de estresse pós-traumático: Visão geral da avaliação e tratamento com base em evidências. *J Clin Med.*, v. 5, n. 11, p. 105, 2016. doi: 10.3390/jcm5110105 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126802/>.

NORMAN, Sonya; CURRY, Inga; MALAKTARIA, Anne; LYUONS, Robert; HERBERT, Matthew. The association between negative trauma-related cognitions and pain-related functional status among veterans with posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder. *Journal of Traumatic Stress*, v. 32, n. 2, p. 317-322, dic. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jts.22394>.

NORMAN, S. B.; WILKINS, K. C.; MYERS, U. S.; ALLARD, C. B. Trauma Informed Guilt Reduction Therapy With Combat Veterans. *Cogn Behav Pract*, v. 21, n. 1, p. 78-88, feb. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231534/> Acesso em: 23 set. 2021.

SA, Samantha Dubugras; WESLANG, Blanca Susana Guevara; PARANHOS, Mariana Esteves. Intervenção em crise. *Rev. Bras. Ter. cong.*, Rio de Janeiro, v. 4, n.1, jun. 2008. Disponível em: http://www.pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pi=S1808-6587200800100008&lng=es&nrm=iso. Acesso em 29 set. 2021.

SCHAFER, Luiziana Souto; LOBO, Beatriz de Oliveira Meneguelo; KRISTENSES, Christian Haag. Reações pós-traumáticas em adultos: como, por que e quais aspectos avaliar? *Temas psicol.*, Ribeirão Preto, v. 20, n. 2, p. 459-478, dez. 2012. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-389X2012000200014&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SCHAEFER, GS; REUWSAAT, A.; KRISTEN, H. Posttraumatic stress disorder: development of diagnostic criteria and prevalence. *Psico-USF*, v.16, n. 1, Dic. 2011. Disponível em <https://www.scielo.br/j/pusf/a/szPNZDJmvMM6PzPNJvXRFQz/?lang=pt> <https://doi.org/10.1590/S1413-82712011000100008>. Acesso em: 25 sep. 2021.

SCHETSCHÉ, Christian. Traducción y adaptación de la Level of Personal Functioning Scale - Brief Form 2.0. *Cienc. Psicol.*, Montevideo, v. 15, n. 2, e2387, dic. 2021. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-42212021000201202&script=sci_abstract&tlng=pt. Accedido en: 28 set. 2021

WANG, W.; WU, X.; LAN, X. A ruminação medeia as relações de medo e culpa com o transtorno de estresse pós-traumático e o crescimento pós-traumático entre adolescentes após o terremoto de Ya'an. *Eur J Psychotraumatol*, v. 11, n. 1, e704993, dic. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6968513/y/S1080-20008198.2019.1704993&lng=es&nrm=iso>.



Cumplicidade

*Original pintado com
a boca por
Thomas Kahlau*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

VITROCERÂMICAS À BASE DE WOLLASTONITA E FOSFATO TRICÁLCICO PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA

Maurício Mitsuo Monção
Isabela Cerqueira Barreto
Fúlvio Borges Miguel
Roberto Paulo Correia de Araújo

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A humanidade busca meios para solucionar problemas de saúde e melhorar a qualidade de vida, desde a Antiguidade. A utilização de materiais naturais ou sintéticos para substituir partes do corpo lesado, ou mesmo sadio, esteve presente na história entre os diversos povos (RATNER; ZHANG, 2013). Dessa forma, diversas alternativas com propriedades físico-químicas compatíveis com o organismo humano foram desenvolvidas e/ou aprimoradas. Atualmente, os chamados de biomateriais têm diversas aplicações biomédicas regenerativas, corretivas, substitutivas e/ou estéticas (CHEN; XIAOHUA, 2016).

Além da recuperação da qualidade de vida, o avanço tecnológico dos biomateriais muitas vezes proporciona a total recuperação estrutural e funcional de tecidos e órgãos (TODROS; TODESCO; BAGNO, 2021). Especificamente sobre o tecido ósseo, sabe-se que nas situações de perdas extensas o mecanismo de regeneração é limitado e o reparo ocorre por cicatrização, com formação de tecido fibroso e perda de função (ISAAC et al., 2010). Nesta situação, é necessária a aplicação de substituto ósseo no local lesionado, a fim de promover regeneração, com formação de novo tecido ósseo, com as mesmas funções do tecido nativo.

Todos os substitutos ósseos conhecidos atualmente apresentam limitações para aplicação clínica. Dessa forma, o uso de biomateriais sintéticos com finalidade de regeneração óssea constitui-se em uma alternativa promissora (MONTROYA *et al.*, 2019). A literatura especializada reporta diferentes materiais poliméricos, metálicos e cerâmicos para aplicações ósseas, sendo alguns com potenciais para esse tipo de regeneração. Para

tal finalidade, o biomaterial sintético deve respeitar os eventos biológicos que ocorrem durante o reparo tecidual. Também, deve-se considerar a constante remodelação tecidual, sendo que a quantidade de massa óssea total depende do equilíbrio entre a formação do novo tecido e biorreabsorção óssea (MATIAS DE SOUZA et al., 2019).

Neste contexto, a associação dos minerais wollastonita (W) e fosfato tricálcico (TCP) na forma de vitrocerâmica tem despertado grande interesse devido à biocompatibilidade e ao maior potencial de bioatividade, por meio da liberação dos íons silício, cálcio e fosfato na implantação em sítio ósseo (BARBOSA et al., 2020; SANTOS et al., 2021). Ademais, estudos reportam que a W confere maior resistência mecânica ao biomaterial, favorecendo sua estabilidade pós-implante (SOUZA et al., 2020). Já o TCP apresenta reconhecidas propriedades químicas e cristalográficas que proporcionam melhores comportamentos para biodegradação e biorreabsorção, quando comparado à hidroxiapatita sintética (JEONG et al., 2019; GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Sendo assim, a associação dos minerais W e TCP na forma de vitrocerâmica resulta em um biomaterial cujas características e propriedades físico-químicas demonstram maior potencial para servir como substituto ósseo, durante as fases de reparação tecidual, favorecendo a regeneração óssea. Portanto, este capítulo faz uma revisão de literatura acerca dos biomateriais para regeneração óssea, dos minerais W e TCP no contexto da regeneração óssea e sobre vitrocerâmica à base de W e TCP, visando a chamar a atenção para o potencial da sua aplicabilidade como substituto ósseo nas situações de extensas perdas desse tecido.

BIOMATERIAIS PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA

Traumas, tumores e doenças osteodegenerativas são exemplos de situações que podem provocar extensas perdas ósseas, cujo organismo ficará limitado para o reestabelecimento tecidual (SCHEMITSCH, 2017). Nesta situação, a reparação por regeneração óssea só será possível a partir da aplicação de um biomaterial que favoreça a formação de novo tecido, com as mesmas propriedades de sustentação, proteção e função (COLOMBO *et al.*, 2017).

Sendo assim, existe grande interesse em biomateriais sintéticos que podem ser aplicados como substitutos ósseo, capazes de interagir com o organismo receptor e proporcionar o reestabelecimento das funções estruturais e fisiológicas características do tecido ósseo, especialmente nas situações de extensas perdas (TABATA, 2009). Diversos biomateriais são pesquisados e empregados a fim de proporcionar condições físico-químicas que favoreçam a ocorrência da regeneração óssea. A literatura apresenta diferentes materiais do tipo poliméricos, metálicos e cerâmicos que apresentam reconhecidos potenciais para regeneração óssea (ZHANG et al., 2018a).

A recente revisão da literatura de Girón e colaboradores (2021) apresentou uma visão geral dos atuais biomateriais propostos para regeneração óssea. Os autores destacaram que, entre os biomateriais poliméricos, o colágeno foi o mais citado na literatura, seguido de gelatina, quitosana, poli(ácido lático-co-ácido glicólico), policaprolactona, alginatos, ácido hialurônico e polivinil. Já entre as biocerâmicas, a hidroxiapatita se mostrou como a mais citada na literatura, seguida de fosfato de cálcio e vidros. Independentemente do tipo, um biomaterial com finalidade de regeneração óssea deve ser constituído por elementos químicos que favoreçam a osteogênese. Por exemplo, a capacidade do silício em favorecer a angiogênese e osteogênese é amplamente reportada na literatura (DASHNYAM et al., 2017). Assim sendo, biomateriais que incluem silicatos em suas composições demonstram maiores potenciais para osteogênese (LIU; DING; CHU, 2004).

Um biomaterial com finalidade de regeneração óssea também deve dispor de características físicas que favoreçam a interação com o organismo receptor, tais como forma, dimensões, resistência mecânica, porosidade, molhabilidade, carga elétrica, entre outras, e que possibilitem a interação do organismo com a interface do biomaterial (VELASCO et al., 2015). Neste sentido, diferentes técnicas de processamento possibilitam o desenvolvimento de biomateriais em diversas formas, como grânulos, massas, cimentos, outros (ALMEIDA et al., 2014). Nota-se um especial interesse nas tecnologias que possibilitam a obtenção de *scaffolds*, que imitam a estrutura tridimensional porosa do osso natural, e na impressão 3D, que possibilita a obtenção de biomateriais com geometria personalizada ao local de interesse para aplicação (MATASSI et al., 2011).

Para os biomateriais cerâmicos, o formato de grânulos com tamanhos micrométricos permite a adaptação a qualquer morfologia no sítio ósseo. Embora a literatura não apresente um consenso para o tamanho ideal dos grânulos cerâmicos para fins de regeneração óssea, entende-se que o formato e suas dimensões devem proporcionar o preenchimento do local receptor e respeitar as dimensões do tecido ósseo normal. Referente ao tamanho dos grânulos, estudos demonstraram que grânulos à base de fosfato de cálcio e silicato, com tamanhos entre 250 e 500 μm , promoveram maior vascularização e formação óssea mais significativa do que grânulos com maiores ou menores dimensões (COATHUP et al., 2013; EWEIDA et al., 2017).

Outros aspectos determinantes para o sucesso de um biomaterial incluem suas propriedades mecânicas, topográficas e físico-químicas. As propriedades mecânicas dos biomateriais devem ser adequadas à função que desempenharão no organismo receptor, oferecendo resistência mecânica similar à do tecido normal nativo (ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2004). Esta propriedade é de grande importância uma vez que o biomaterial tem de apresentar integridade mecânica suficiente para garantir o processo de reparação do tecido lesado. Para fins dessa regeneração, a resistência mecânica é imprescindível para a formação da matriz óssea, fornecendo

suporte para a carga local, ao tempo em que deve apresentar porosidade suficiente para a adesão e a proliferação celular. Os biomateriais com finalidade de regeneração óssea devem suportar formação do novo tecido, capaz de suportar cargas e tensões, assegurando a integridade estrutural no local do implante (WANG et al., 2020).

Muitos materiais biocompatíveis dispõem de boas propriedades mecânicas, contudo, apresentam pouca porosidade, o que reduz o potencial de regeneração óssea por não proporcionar ambiente favorável à proliferação celular e vascularização adequada (HOLLISTER, 2005). É necessário existir um equilíbrio entre as propriedades mecânicas e a porosidade. Seguindo os princípios da engenharia tecidual, a porosidade se tornou uma característica determinante no desenvolvimento de novos biomateriais para regeneração óssea. Os estudos evidenciam que o sucesso clínico de uma biocerâmica está relacionado com sua taxa de dissolução, biodegradação e biorreabsorção, bem como a promoção e/ou favorecimento da angiogênese local e colonização celular, que dependem das suas propriedades químicas e características físicas, que incluem a quantidade, o tamanho e a forma dos seus poros (ABBASI et al., 2020). Assim, embora a porosidade possa representar uma limitação para o uso das biocerâmicas nas aplicações que necessitam suporte de alta carga, é vital para as interações necessárias entre o material e o meio biológico, aumentando a capacidade de biorreabsorção, de bioatividade e tamanho da área superficial disponível.

A literatura frequentemente apresenta três classificações para o tamanho dos poros nos biomateriais, com fins de regeneração óssea, sendo, macroporos (poros > 100 μm), microporos (faixa de 0,1 μm a 10 μm) e nanoporos (<0,1 μm). A macroporosidade em um biomaterial para regeneração óssea deve ser capaz de guiar e servir de suporte para a colonização e o crescimento celular dentro do material, de modo que a angiogênese e a formação óssea possam ocorrer simultaneamente com a dissolução, a biodegradação e a biorreabsorção progressiva do arcabouço (CHANES-CUEVAS et al., 2018).

Nos biomateriais desenvolvidos no formato de grânulos, o espaço intergranular também se caracteriza como uma rede macroporosa, por fornecer poros por meio da descontinuidade mecânica no material. Monção e Rosa (2019) identificaram modificações físicas no formato, nas dimensões e na porosidade de um biomaterial composto de W e TCP, na forma de grânulos micrométricos, após implantação em defeitos ósseos críticos em calvária de rato. Concluíram que o aumento na área ocupada pelos poros intragranulares ocorreu de modo progressivo, simultaneamente com a formação de componentes orgânicos na superfície do implante, demonstrando características favoráveis para a regeneração óssea. De fato, a biodegradação e a biorreabsorção do biomaterial permitem a invasão e a multiplicação celular dentro dos grânulos do material, propiciando a regeneração óssea. Neste aspecto, a porosidade é determinante para uma

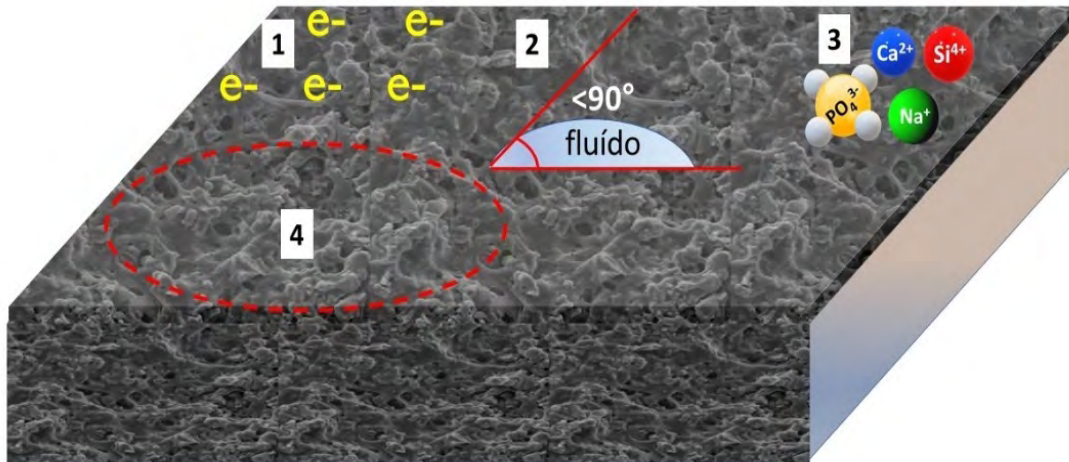
resposta biológica favorável, por influenciar na adsorção de proteínas, na adesão celular e na permeabilidade dos fluidos fisiológicos no interior do biomaterial (CASTRO et al., 2018; ZHANG, et al., 2018b).

Considerando a complexidade do processo de regeneração óssea, os biomateriais devem promover diretamente a regeneração tecidual por meio de adesão, proliferação e diferenciação celular aprimorada, criando ligações químicas com os tecidos circundantes. Dessa forma, sua superfície deve promover interações na interface hospedeiro/biomaterial, que são determinadas pelos elementos químicos, morfologia, carga elétrica e molhabilidade, características que proporcionam ambiente para respostas mais favoráveis à regeneração óssea (LIM; DONAHUE, 2004; BOBBERT; ZADPOOR, 2017).

A molhabilidade é medida pela medição do ângulo de contato, geralmente de água, na interface sólido/líquido, enquanto rodeada por uma fase gasosa ou outra fase líquida, e fornece a caracterização da superfície bruta. Um ângulo de contato baixo de menos de 90° indica uma superfície hidrofílica; o líquido se espalhará subsequentemente pela superfície. Um grande ângulo de contato de mais de 90° significa que a superfície é hidrofóbica, levando à formação de gotículas de líquido na interface (DUTA et al., 2015). Sabe-se que a energia superficial também determina a molhabilidade da superfície de um biomaterial. Dessa forma, o aumento das cargas elétricas na superfície de biocerâmicas resulta em melhor desempenho de molhabilidade superficial e melhor desempenho para osteogênese (NAKAMURA et al., 2015)

Conforme já destacado, a energia livre da superfície do biomaterial estabelece um maior grau de molhabilidade e, conseqüentemente, maior afinidade para adsorção de átomos e moléculas. Tal fato se deve a maiores reações entre a superfície do biomaterial e os componentes do meio fisiológico. Também, a molhabilidade está diretamente relacionada com a energia de superfície, portanto, influencia diretamente o grau de contato entre a superfície do biomaterial e o meio fisiológico (PIRES et al., 2020). A rugosidade da superfície também é importante em termos de molhabilidade, aumentando sua ocorrência. Um biomaterial, mesmo que disponha de componentes químicos hidrofílicos, caso seja desenvolvido com a superfície lisa, apresentará menor molhabilidade. Por isso, uma superfície rugosa tornará o biomaterial ainda mais hidrofílico (GITTEMS et al., 2014).

Figura 1: Imagem de microscopia eletrônica de varredura (MEV) modificada representando características da superfície de um biomaterial com finalidade de regeneração óssea, determinantes para interação com o organismo receptor



Legenda: 1) Energia livre; 2) Molhabilidade/Ângulo de contato com líquido; 3) Elementos químicos da composição; 4) Rugosidade e porosidade.

Fonte: Elaboração dos autores.

Podem-se considerar outros aspectos importantes sobre a superfície rugosa em um biomaterial. O atrito entre a superfície rugosa e os componentes biológicos no local de implante resulta em maior retenção inicial, conferindo maior estabilidade primária após o ato cirúrgico (BRANDÃO et al., 2010). Também, considera-se que a superfície rugosa provoca maior atração e adesão celular quando em contato direto com o coágulo e as células do sangue, por apresentar uma adesão de proteínas sanguíneas (GITTEMS et al., 2014). Após a formação do coágulo sanguíneo, as células osteogênicas e os osteoblastos são atraídos para a região, interagindo com a superfície do biomaterial, formando tecido ósseo. Cabe ressaltar que o tamanho da rugosidade superficial do biomaterial deve ser proporcional ao tamanho das células, pois caso sejam muito menores ou muito maiores não haverá locais adequados para a adesão celular no material (DI PALMA et al., 2005).

Obviamente, o requisito essencial para qualquer biomaterial é conter propriedades físico-químicas biocompatíveis com o organismo humano. A biocompatibilidade de um material promove resposta adequada do hospedeiro com uma finalidade (SEFTON, 1986). Deve apresentar habilidade para integrar-se aos tecidos do organismo receptor, sem risco de rejeição (WILLIAMS, 2008).

Além da biocompatibilidade, os biomateriais com finalidade de regeneração óssea devem ter outros requisitos que promovam sua interação com o meio receptor, de forma que a sua atuação em relação às células ósseas promova a osteogênese, ao mesmo tempo que sirva de arcabouço para a migração e a adesão das células ósseas (MONTTOYA et al., 2021) A osteogênese proporciona estímulo, recrutamento, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras em osteoblastos. Desse modo, locais que apresentam ausência ou escassez de células ósseas podem ter o reestabelecimento e o aumento da população de osteoblastos, obtendo maior rapidez no processo de formação de novo tecido ósseo (MIRON; ZHANG, 2012).

A propriedade de osteocondução confere ao biomaterial a habilidade de servir de suporte para migração e adesão celular, atuando como arcabouço que mantém condições para a infiltração de células osteoprogenitoras e osteoblastos (GIRÓN et al., 2021). No decorrer do processo de regeneração óssea, o biomaterial deve ser biorreabsorvido e substituído pelo tecido recém-formado. Também, destaca-se que um biomaterial osteocondutor deve ter estrutura e porosidade semelhantes ao trabeculado do osso humano, a fim de permitir a circulação de fluidos e a angiogênese (SALGADO et al., 2011).

Dessa forma, quando implantados em leito ósseo, um biomaterial sintético desenvolvido com finalidade de regeneração óssea deve iniciar uma íntima interação com fluidos e tecidos e se comportar como biorreabsorvível. Os biomateriais biorreabsorvíveis são aqueles que, após certo período em contato com os fluidos e tecidos, entram em biodegradação e acabam solubilizados ou fagocitados pelo organismo. (KOLK et al., 2012; GIRÓN et al., 2021).

Com base em Holzapfel e colaboradores (2013), destaca-se que os biomateriais inertes entram em contato direto com tecidos e fluidos biológicos e não promovem nenhuma reação química. Não se observa, em quantidade detectável, possíveis componentes resultantes desse processo. Já os biomateriais bioativos correspondem a tipos que interagem com o organismo receptor e ao serem degradados/solubilizados liberam íons importantes para estímulos e desenvolvimento tecidual. Tais biomateriais estabelecem ligações diretas com tecido(s) adjacente(s) e estimulam a proliferação de células, a síntese de fatores específicos e a adesão celular.

Dessa forma, os biomateriais para regeneração óssea necessitam apresentar afinidade celular apropriada, bem como ser biodegradáveis após sua implantação. A biodegradação de um biomaterial pode iniciar-se por hidrólise, mas na medida em que ocorrem modificações estruturais a área superficial e a acessibilidade para as células aumentam, o que favorece a biodegradação enzimática (AZEVEDO; REIS, 2005).

Sheikh e colaboradores (2015) apresentam a biodegradação como um processo que envolve os seguintes fatos:

- O material se divide em componentes mais simples, reduzindo a complexidade dos compostos químicos pela ação de sistemas biológicos. Essa biodegradação é regulada pela ação hidrolítica, enzimática e pelo mecanismo celular;
- Colapso físico do biomaterial, cuja dissolução passiva de íons e/ou desintegração/fragmentação de partículas leva à perda da sua integridade mecânica;
- Erosão química ocasionada pelas alterações químicas do ambiente em torno do biomaterial implantado, onde elevação ou diminuição do pH pode potencialmente causar erosão.

Um material biodegradável, quando implantado em sítio ósseo, entra em contato direto com os fluidos e os tecidos do organismo. Os fluidos se difundem para o interior do material, à medida que ocorre o processo de biodegradação. O meio onde se encontra o implante passa a receber os produtos originados na biodegradação e, por isso, estes devem ser biocompatíveis. Esses produtos poderão dissolver-se nos fluidos extracelulares e servir de estímulo aos mecanismos fisiológicos (SHIN; JO; MIKOS, 2003).

A biodegradação dos biomateriais deve ocorrer em equilíbrio com a formação do novo tecido. A biodegradação deve permitir a formação de espaço onde o novo tecido vascular e ósseo deve ser formado. Por exemplo, implantes para regeneração óssea devem apresentar taxas de biodegradação e formação de novo tecido ósseo com uma transferência gradual de carga entre os componentes, para prevenir atrofiamento e estimular a remodelação óssea (ROBBINS, 2014).

Até o presente momento, não se conhece um biomaterial sintético ideal, que ofereça todas as propriedades necessárias para regeneração óssea, o que significa que todos os biomateriais conhecidos apresentam limitações (ZHAO et al., 2021). Dessa forma, a fim de aumentar o desempenho dos biomateriais com finalidade de regeneração óssea, a engenharia tecidual tem desenvolvido propostas que associam diferentes materiais, de modo a abranger diferentes propriedades individuais, para melhor desempenho da bioatividade e osteogênese por meio de arcabouço adequado para adesão e proliferação celular.

Nessa perspectiva, a W e o fosfato tricálcico TCP têm sido amplamente pesquisados para obtenção de sistema que estimula a liberação de fatores específicos, recrutamento de células precursoras de osteoblastos ou osteoblastos, bem como a capacidade de guiar a migração celular no local lesado, induzindo a diferenciação e proliferação tecidual (MAGALLANES et al., 2011; SHAO et al., 2016). Também os referidos minerais apresentam diferentes comportamentos de solubilidade, biodegradação e biorreabsorção quando implantados em sítio ósseo, o que possibilita gradual substituição pelo novo tecido formado e permanência de parte do sistema, ao longo do processo de regeneração óssea (SANTOS et al., 2021; MONÇÃO; PAIM, 2019).

FOSFATO TRICÁLCICO

Há décadas, as biocerâmicas de fosfatos de cálcio têm sido pesquisadas e empregadas para aplicações ósseas devido à biocompatibilidade e ao menor índice de rejeição por parte de organismo (GUASTALDI; APARECIDA, 2010). No entanto, existem diferentes tipos de fosfatos de cálcio que apresentam variadas taxas de biodegradação e biorreabsorção após implantação em sítio ósseo, como a hidroxiapatita, que tem sido empregada como biomaterial devido à sua semelhança com a fase mineral óssea (JEONG et al., 2019).

No entanto, no decorrer do tempo, verificou-se que a hidroxiapatita sinterizada é frágil, não suportando aplicações de carga, bem como ficou evidente que não era biodegradável e dificilmente bioativa. Após implantada no organismo, os osteoclastos são incapazes de promover a rápida dissolução da hidroxiapatita, fazendo com que permaneça no local, sem ser substituída por tecido recém-formado. O comportamento não biodegradável da hidroxiapatita sinterizada não favorece o processo de regeneração óssea para uso clínico (KATTIMANI; KONDAKA; LINGAMANENI, 2016). Tal fato se deve ao tratamento térmico em altas temperaturas, resultando na perda das suas características nanométricas e na sua alta cristalinidade.

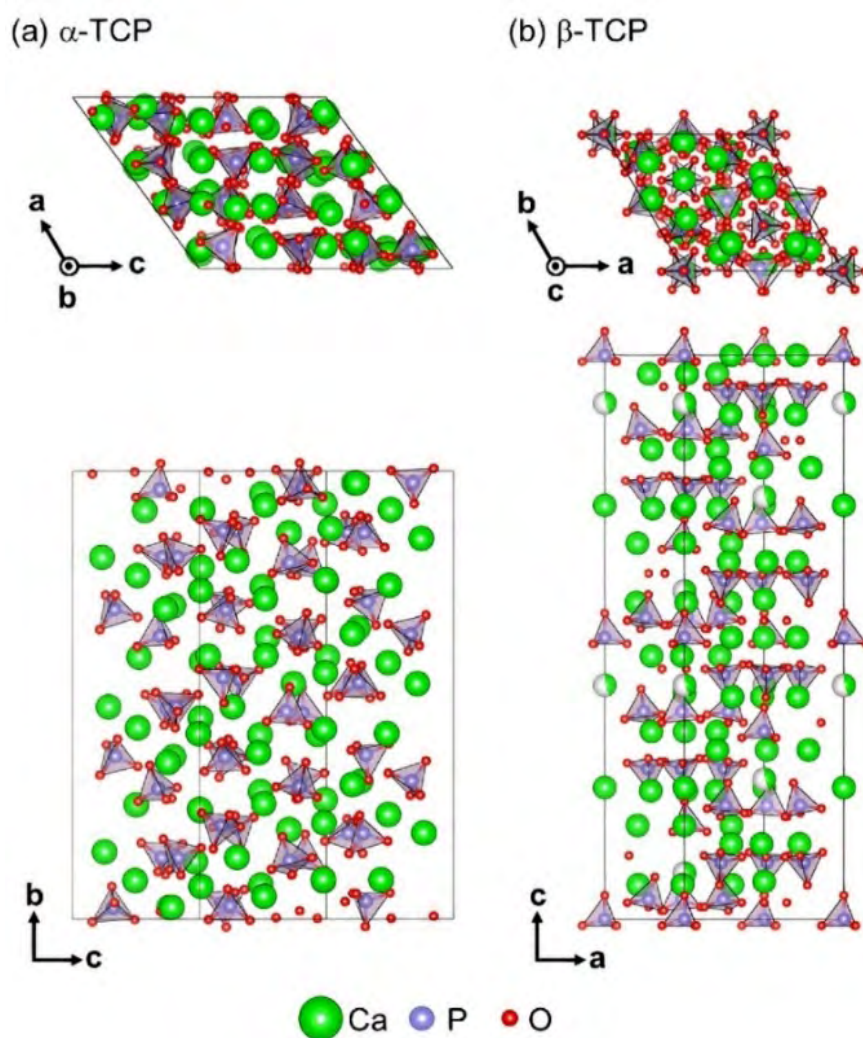
Na tentativa de aumentar a taxa de dissolução e biodegradação das biocerâmicas à base de hidroxiapatita sinterizada, pesquisadores iniciaram uma abordagem com combinação de diferentes fases cristalinas de fosfatos de cálcio, a exemplo de hidroxiapatita e β -TCP, dando origem às biocerâmicas bifásicas que apresentam diferentes reabsorvibilidade (JEONG et al., 2019).

Os outros tipos de fosfatos de cálcio, a exemplo do TCP, apresentam melhores desempenhos para dissolução e biodegradação quando comparados à hidroxiapatita, sendo amplamente pesquisados e empregados no desenvolvimento de biocerâmicas com finalidade de regeneração óssea. Sua fórmula química é $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ e pode ser obtida a partir da hidroxiapatita deficiente de cálcio (BOHNER; SANTONI; DÖBELIN, 2020). Existem muitos outros tipos de fosfato de cálcio de interesse biológico e que são amplamente pesquisados para fins de aplicações biomédicas, no entanto, não fazem parte do escopo desta revisão de literatura.

É possível a obtenção de diferentes polimorfos do TCP, a depender do tratamento térmico escolhido no processo de sinterização. O polimorfo β -TCP é estável em baixas temperaturas e se converte em α -TCP quando submetido a temperaturas acima de 1125 °C. Já a fase α' -TCP ocorre acima de 1400 °C e a fase γ -TCP ocorre sob elevadas pressões. Cabe destacar que não existe um valor exato de temperatura para a mudança entre as fases cristalinas e, a depender da temperatura empregada, ocorrerá a predominância de uma ou outra fase numa biocerâmica à base de TCP (RYU et al., 2002).

Os polímeros β -TCP e α -TCP possuem a mesma composição química, diferindo na estrutura da rede cristalina, que proporciona diferentes comportamentos para biodegradação e biorreabsorção quando implantado em sítio ósseo, sendo o índice de solubilidade do β -TCP menor do que o do α -TCP (KAMITAKAHARA; OHTSUKI; MIYAZAKI, 2008). Dessa forma, é de se esperar que uma biocerâmica à base de β -TCP permaneça por maior tempo após implantação no organismo, quando comparado a uma biocerâmica à base de α -TCP.

Figura 2: Representação da organização da rede estrutural dos polímeros (a) α -TCP e (b) β -TCP



Fonte: Matsunaga e colaboradores (2015).

Referente à bioatividade das biocerâmicas de TCP, destaca-se a habilidade de interação entre a interface sólido/meio biológico, que forma uma camada de fosfato de cálcio, promovendo osteogênese. Embora os polimorfos β -TCP e α -TCP tenham a mesma habilidade de osteocondução, o polimorfo α -TCP apresenta maior bioatividade quando comparado ao β -TCP, sendo este fato atribuído ao arranjo estrutural dessa fase cristalina que possibilita maior solubilidade e maior quantidade de íons de cálcio e fosfato trocados com o meio biológico (BOHNER, 2000).

Outro aspecto importante do TCP é a possibilidade de substituições catiônicas, por exemplo, o β -TCP possibilita que até cerca de 15% dos íons cálcio sejam trocados por íons de magnésio, sem mudanças significativas em sua estrutura, originando o composto denominado de β -TCP substituído por magnésio (GUASTALDI; APARECIDA, 2010). Outro exemplo é a possibilidade de o silício substituir o fósforo na rede do TCP, resultando na fase Si-TCP, ou promovendo a transição para o polimorfo α -TCP, estabilizada com silício em temperaturas menor que o diagrama de fase convencional (MOTISUKE et al., 2017).

WOLLASTONITA

A W é um metassilicato de cálcio, cuja origem pode ser natural ou sintética. Sua fórmula química é CaSiO_3 e a constituição teórica é de $\sim 51,75\%$ em peso de SiO_2 , e $\sim 48,25\%$ em peso de CaO . Trata-se de um mineral branco, com estrutura em cadeia, amplamente utilizada na indústria para fabricação de biocerâmicas, materiais plásticos, tintas, entre outras aplicações (AZAROV et al., 1995; DEMIDENKO et al., 2001).

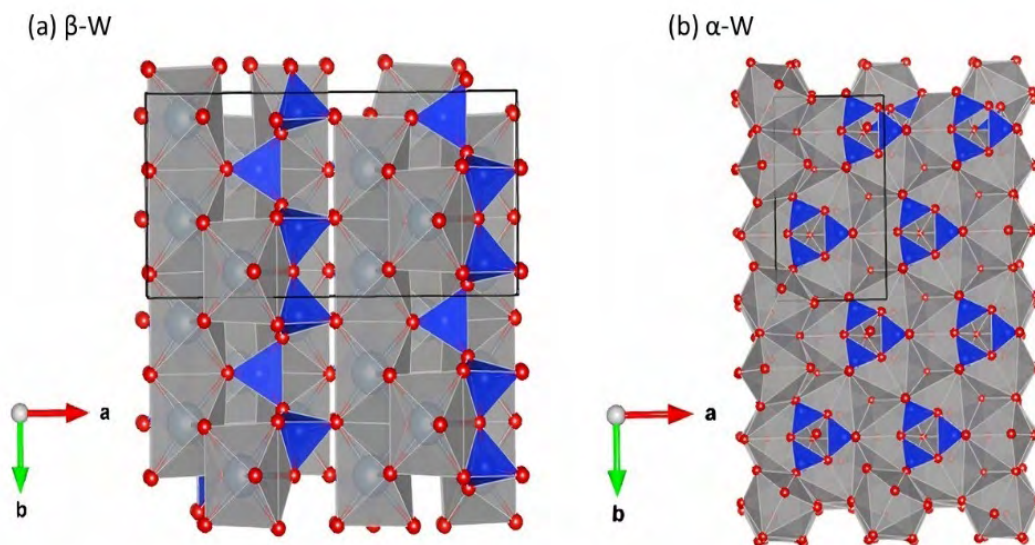
Na natureza, a W é originada a partir dos processos de metamorfismo (calor e pressão) e metassomatismo (transformação química de uma rocha), que promovem a reação química entre o calcário rico em cálcio e da sílica rica em silício (MILANI et al., 2021). Comumente, apresenta impurezas como alumínio, ferro, potássio, sódio e outros elementos. Também as reservas naturais conhecidas de W são limitadas a alguns países asiáticos, europeu e da América do Norte. Por isso, a W sintética é preferida em função do baixo nível de impurezas, propriedades físico-químicas constantes e possibilidade de obtenção por diferentes rotas de produção (VIRTA; VAN GOSEN, 2014).

O processo de reação de estado sólido para obtenção da W envolve a sinterização de pós, fontes de cálcio e silício, que são misturados e levados a temperaturas entre 1200 e 1400 °C. Nesse processo, a mistura dos pós minerais ficam submetidos a temperaturas ligeiramente menores que suas temperaturas de fusão, criando alterações na sua estrutura de rede, possibilitando a obtenção de diferentes polimorfos (BEDELEAN et al., 2000).

Esse mineral apresenta polimorfos, sendo aquele obtido em baixa temperatura (~1125 °C) chamado de parawollastonita (β -W); e o polimorfo de alta temperatura (~1200 °C) é chamado de pseudowollastonita (α -W). Ambos polimorfos sintéticos têm sido amplamente pesquisados com finalidade de aplicações ósseas, devido a suas propriedades únicas, como degradabilidade, excelente bioatividade, não toxicidade e biocompatibilidade (YAZDANI et al., 2013).

Núñez-Rodríguez e colaboradores (2018) obtiveram os polimorfos β -W e α -W, a partir de sinterização do pó de wollastonita natural, com alta pureza em temperaturas de 1200 e 1300 °C. Esses autores observaram que a transição da fase β para a fase α ocorreu aproximadamente em 1250 °C. Ambos polimorfos foram colocados em fluido corporal simulado e foram avaliados com 1, 2 e 3 semanas, para análise da solubilidade e bioatividade. Os resultados indicaram que a solubilidade da β -W é superior à solubilidade da α -W e a bioatividade de ambos materiais foi constatada por meio da formação de uma camada de apatita na superfície dos materiais. Os autores destacaram que a referida camada se assemelha às apatitas biológicas que compõem o tecido ósseo.

Figura 3: Representação da organização da rede estrutural da (a) β -W e (b) α -W



Fonte: Milani e colaboradores (2021).

Estudos epidemiológicos já demonstraram que a W se mostra como um material não cancerígeno para humanos (MAXIM; MCCONNELL, 2005). Ademais, o interesse na W para aplicações biomédicas ocorre devido ao fato de sua biocompatibilidade ser fonte de

íons silício, com comportamento biológico ativo em fluido fisiológico (CARRODEGUAS et al., 2007).

Por muito tempo não se deu a devida importância ao silício como oligoelemento. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o silício desempenha um papel fundamental na biologia óssea, favorecendo sua regeneração e aumentando a densidade mineral óssea (GÖTZ et al., 2019). Atualmente, compreende-se que a deficiência dietética de silício produz efeitos negativos nos tecidos conjuntivos e esquelético, despertando o interesse para seu uso como potencial tratamento para perdas óssea (DASHNYAM et al., 2017).

O silício é um oligoelemento não metálico, obtido por meio dos alimentos e água potável. É denominado microelemento traço catalizador no metabolismo dos organismos vivos (RONDANELLI et al., 2021). É amplamente distribuído por todo o corpo, com um forte predileção pelo tecido ósseo e conjuntivo. No tecido ósseo, ele parece estar amplamente ligado aos glicosaminoglicanos, componente importante da matriz extracelular, além do colágeno e proteoglicanos (GÖTZ et al., 2019).

O silício desempenha papel direto no metabolismo ósseo. Por exemplo, em estudos *in vitro*, o silício foi capaz de aumentar a proliferação de osteoblastos, aumentar a atividade da fosfatase alcalina e a expressão da osteocalcina, marcadores de diferenciação osteogênica (URIBE et al., 2020). Também em estudo *in vitro*, ele demonstrou capacidade de promover diferenciação de osteoblastos e também angiogênese (DASHNYAM et al., 2017). Dessa forma, entende-se que o silício têm efeitos significativos na dinâmica óssea, regeneração óssea e angiogênese.

De fato, estudos demonstram que biocerâmicas para aplicação óssea que contém silício apresentam melhores desempenhos que outros biomateriais que não o contêm nas composições. Tal fato é relacionado à formação espontânea de uma camada semelhante à apatita biologicamente ativa na superfície da biocerâmica, com efeito positivo adicional da vascularização dos tecidos moles adjacentes (LIU; DING; CHU, 2004).

Sun e colaboradores (2017) avaliaram um biomaterial à base de fosfato de cálcio, substituído com diferentes concentrações de silício (2000, 260 e 32 ppm). Os resultados demonstraram que a presença do silício promoveu diferenciação e proliferação de osteoblastos. Os autores destacaram que, mesmo em baixa concentração de dopagem, o referido material promoveu ativação de genes importantes para diferenciação osteogênica (MAPK3, Fzd1, Wnt1, Lrp6 e BMP2), sugerindo a ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina e a via de sinalização MAPK, que aumentaram o desempenho dos osteoblastos *in vitro*. Outro estudo demonstrou que cimentos de fosfato dicálcico desidratado dopado com silício, implantados em modelo femural de rato, resultou numa atividade reabsortiva mais pronunciada, formação óssea mais significativa e maior presença de células semelhantes a osteoclastos quando comparado aos resultados do mesmo material não dopado (FRIEDERICHS et al., 2015).

A W também apresenta maior resistência mecânica e bioatividade, quando comparada às biocerâmicas à base de fosfato de cálcio (SOUZA et al., 2020). Seu comportamento de rápida reação, quando em contato com fluidos fisiológicos, proporciona sua dissolução parcial (dissolução incongruente), com liberação de íons de cálcio e silício. Os íons de cálcio são trocados por íons de H^+ do meio, originando uma camada de sílica amorfa em sua superfície, proporcionando precipitação de uma fase inorgânica semelhante à apatita biológica (DE AZA et al., 2000).

De acordo com Barbosa e colaboradores (2019), a W apresenta biocompatibilidade e reatividade em fluido fisiológico, apresentando solubilização e consequente liberação de silício no local do implante, ao mesmo tempo que é substituída por tecido osso recém-formado. Também os referidos autores destacam que estudos mais recentes confirmaram que a W pode ser usada como material de enxerto ósseo para promover a cicatrização de fraturas.

A revisão sistemática de Almeida e colaboradores (2018) demonstrou que biomateriais desenvolvidos com associação da W e outros biomateriais, entre eles TCP, mostrou-se viável como material para enxerto ósseo em modelos animais experimentais. Esse estudo também demonstrou a versatilidade da W nas aplicações em compósitos com diferentes tipos de biomateriais cerâmicos e polímeros. Já a revisão sistemática com metanálise de Santos, Meireles e Miguel (2020) concluiu que a associação da W e TCP na forma de compósito apresenta potencial para aplicação clínica, pois todos os estudos incluídos demonstraram potencial para regeneração óssea em modelos animais experimentais. Esse estudo também demonstrou a versatilidade da W como componente de biomateriais nos formatos de microesferas e *scaffold*.

Corroborando tais estudos, Monção e colaboradores (2021) avaliaram o desempenho de vitrocerâmicas durante o reparo ósseo. Nesse estudo, vitrocerâmicas na forma de grânulos micrométricos, com diferentes proporções percentuais em peso de W e TCP, implantadas em calvária de rato, demonstraram potenciais para aplicação clínica. O melhor desempenho para regeneração óssea foi obtido com a vitrocerâmica desenvolvida na proporção de 60% de W e 40% de TCP. Também Santos e colaboradores (2021) avaliaram a capacidade de reparo ósseo com *scaffolds*, desenvolvidos com diferentes proporções em peso de W (20%, 60% e 80%), implantados em calvária de ratos. Os resultados histológicos evidenciaram em todos os grupos formação de tecido ósseo e bioatividade notória.

VITROCERÂMICAS À BASE DE W E TCP

De forma geral, as vitrocerâmicas compreendem materiais inorgânicos policristalinos que contêm cristais e fase vítrea residual (vidro amorfo), obtidas por meio de materiais

susceptíveis à cristalização controlada. Por apresentarem uma ou mais fases vítreas e cristalinas, as vitrocerâmicas apresentam combinação de fases amorfas e redes cristalinas organizadas, que proporcionam amplas possibilidades de composições, para diferentes aplicações na indústria, como para fins biomédicos (DE PABLOS MARTIN; GORNI, 2021).

Para obtenção das vitrocerâmicas, um método comum é o processo de sinterização, no qual pós de vidro são submetidos a tratamento térmico em temperaturas inferiores à sua temperatura de fusão, criando alterações na microestrutura do elemento base do material. Nessa condição, várias reações ocorrem no estado sólido do elemento, com simultânea ou subsequente cristalização da superfície das partículas do material, provocando, por exemplo, a mudança espontânea para outros tipos de polimorfos, quando o material atinge determinada temperatura (VALDERRAMA et al., 2021).

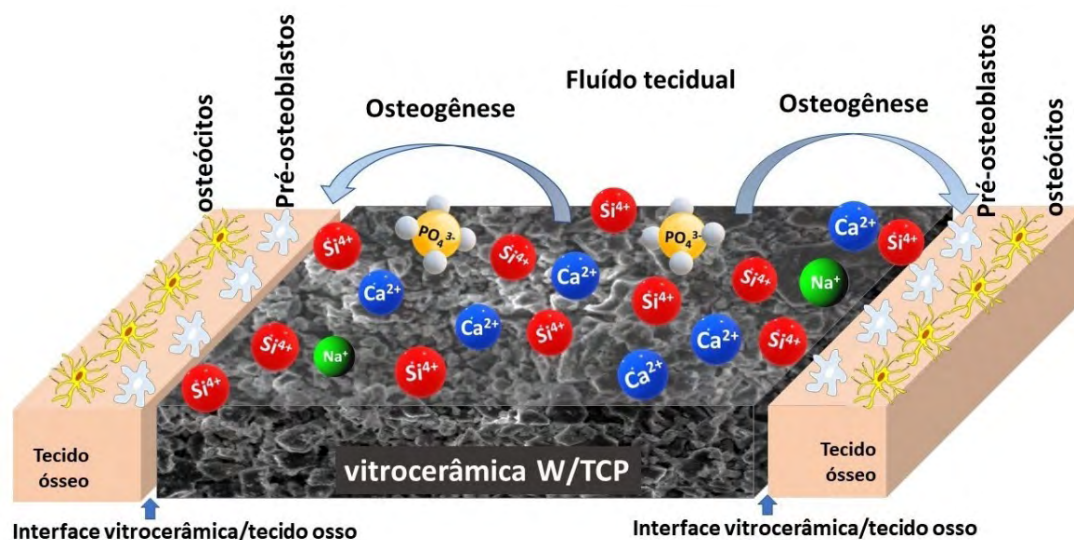
O processo de sinterização possibilita o controle da estrutura híbrida durante a produção das vitrocerâmicas, com obtenção de amplas propriedades que conferem grande versatilidade para as devidas aplicações. Uma vantagem desse método é a não necessidade de utilizar agentes nucleantes nas composições das vitrocerâmicas, visto que a própria superfície das partículas fornece locais favoráveis para formação de cristais (DE PABLOS MARTIN; GORNI, 2021).

As vitrocerâmicas obtidas por meio de sinterização apresentam propriedades dependentes dos cristais formados, das frações volumétricas, da forma, do tamanho, da distribuição da fase vítrea e da presença de porosidade residual. No caso de vitrocerâmicas com finalidade de regeneração óssea, a porosidade residual é uma vantagem, comumente empregada no desenvolvimento de biomateriais para esse tipo de aplicação, uma vez que durante a produção pode-se controlar a forma, o tamanho e a distribuição dos poros no material (RENLONG et al., 2008). Dessa forma, por meio de sinterização, podem-se obter vitrocerâmicas com estruturas que apresentam diferentes fases cristalinas e porosidades, que dependem das cinéticas de cristalização e da temperatura empregada no processo. Ademais, tais propriedades conferem à vitrocerâmica características que determinam sua resistência mecânica e reatividade química quando em contato com fluidos.

De particular interesse, uma vitrocerâmica com potenciais para regeneração óssea deve ter características que favoreçam sua interação com o organismo vivo ao mesmo tempo em que possibilita sua substituição por novo tecido ósseo, ou seja, características tais como biocompatibilidade, bioatividade, resistência mecânica, taxa de biodegradação compatível com formação do novo tecido, além de degradar em componentes não tóxicos e não provocar resposta imune crônica (PERIĆ KAČAREVIĆ et al., 2020)

Com finalidade de regeneração óssea, as vitrocerâmicas à base de W e TCP têm sido amplamente estudadas nas últimas décadas devido à sua alta bioatividade e à maior resistência mecânica em comparação com outros biovidros e biocerâmicas de fosfatos

Figura 4: Imagem de microscopia eletrônica de varredura modificada representa a dissolução inicial de uma vitrocerâmica à base de W e TCP após implantação em sítio ósseo



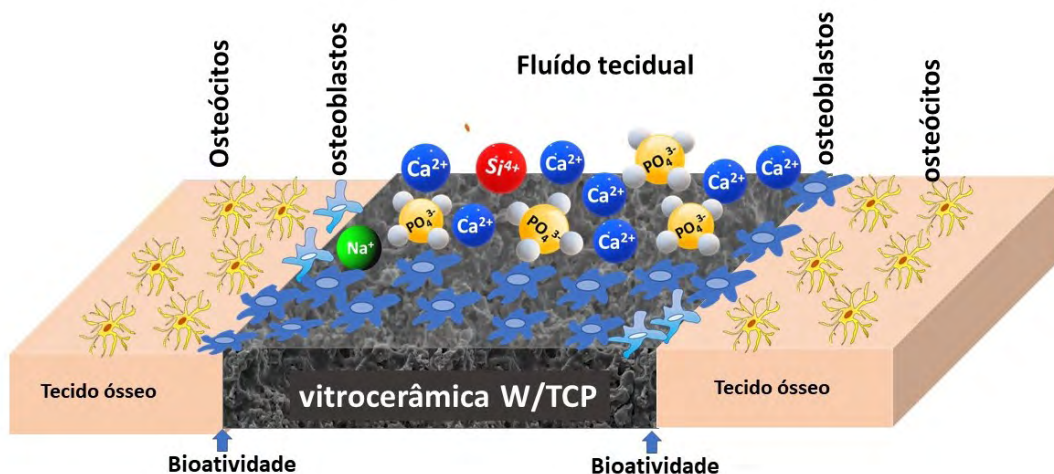
Nota: A rápida dissolução inicial da W (silicato de cálcio) promove maior liberação de íons silício e cálcio estimulando a osteogênese por meio do recrutamento das células pré-osteoblásticas para o local do implante.

Fonte: Elaborado pelos autores.

de cálcio. Kokubo e colaboradores (1985) foram os primeiros a utilizar apatita e W, para obtenção de composição de fases cristalinas em uma matriz vítrea. Outras publicações relatam associação da W e fosfatos de cálcio como forma de se obter vitrocerâmicas com melhores desempenhos nas aplicações ósseas (SANTOS et al., 2021; MAGALLANES et al., 2011; SHAO et al., 2016; DE AZA et al., 2000; CARRODEGUAS, 2007).

Embora a fase W apresente excelentes resultados para a osteogênese, sua alta reatividade em meio fisiológico com alta taxa de dissolução não proporciona a estabilidade necessária para a formação de osso novo em longo prazo. Desta forma, fosfatos de cálcio como o TCP, entre outros, são utilizados como fase que apresenta biodegradação e biorreabsorção mais lenta em comparação a W, servindo de arcabouço ao longo do processo de reparação óssea, promovendo a estabilidade local. Embora o TCP seja menos bioativo que a fase W, a taxa mais lenta de liberação de cálcio e fosfato fornece, ao longo do processo de reparação óssea, íons de cálcio e fosfato, de grande importância para mineralização do tecido recém-formado (GUASTALDI; APARECIDA, 2010; JEONG et al., 2019).

Figura 5: Imagem de microscopia eletrônica de varredura modificada representa a biodegradação e biorreabsorção gradual de uma vitrocerâmica à base de W e TCP implantada em sítio ósseo



Nota: A diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos promove aumento das células especializadas para formação da matriz orgânica, enquanto a permanência de fases residuais do biomaterial servem como arcabouço para migração e adesão dos osteoblastos no local do implante, com liberação contínua dos íons cálcio e fosfato, importantes para mineralização do tecido formado.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A fase W na vitrocerâmica apresenta alta reatividade em fluidos, com rápida dissolução e liberação de silício e cálcio, favorecendo a precipitação de uma camada de apatita osteocondutora e a diferenciação de células precursoras de osteoblastos (CARRODEGUAS; DE AZA, 2011). O efeito da rápida dissolução e da biorreabsorção mediada por fluido fisiológico pode mimetizar fatores derivados da matriz óssea, liberados durante a biorreabsorção osteoclástica na remodelação biológica, aumentando a diferenciação das células precursoras de osteoblastos e a produção de novo tecido ósseo (KIM et al., 2013).

De fato, biomateriais compósitos cujas fases minerais demonstrem diferentes taxas de biodegradação e biorreabsorção após implantação em sítio ósseo têm se mostrado promissores (COMESAÑA et al., 2015). Portanto, a rápida dissolução de parte do biomaterial promove liberação de íons bioativos favorecendo a osteogênese, enquanto a biodegradação e biorreabsorção mais lenta de fases residuais permitem a liberação contínua de importantes íons, tais como cálcio e fosfato, regulando favoravelmente os mecanismos para a formação de novo tecido ósseo, em diferentes fases da reparação óssea. Assim, a dissolução, biodegradação e biorreabsorção progressiva das diferentes

fases minerais propiciam maior osteogênese inicial e funcionam como arcabouço, regulando favoravelmente a dinâmica de formação e biorreabsorção óssea em diferentes estágios do processo de reparação óssea.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos biomateriais com melhores propriedades físicas, químicas e mecânicas para tratamento das extensas perdas ósseas continuam sendo um desafio para a bioengenharia. A literatura é ampla ao reportar a necessidade de superar as limitações dos tratamentos vigentes, mediante o desenvolvimento de biomateriais que excedam as tecnologias elementares de preenchimento do local lesionado e que sirvam de substituto ósseo capaz de promover regeneração óssea.

É notório o interesse dos pesquisadores nos minerais W e TCP como biomateriais sintéticos para aplicações biomédicas. Neste contexto, a busca por um substituto ósseo ideal levou ao desenvolvimento de vitrocerâmicas à base de W e TCP, que permitem reunir diferentes propriedades físico-químicas favoráveis à regeneração óssea em um sistema mineral, cujas pesquisas evidenciam notório potencial osteogênico.

O potencial osteogênico está associado diretamente com a obtenção dos polimorfos α -W, β -W e α -TCP por meio de sinterização. Cada polimorfo apresenta comportamento distinto quando em contato com fluido tecidual, de acordo com a organização da sua rede estrutural. Compreender tais comportamentos torna-se uma estratégia para o desenvolvimento de vitrocerâmicas à base de W e TCP, com potencial para diferentes taxas de dissolução, biodegradação e biorreabsorção, favorecendo especificamente cada etapa da reparação tecidual óssea.

A habilidade das vitrocerâmicas à base de W e TCP em apresentar diferentes comportamentos de dissolução, biodegradação e biorreabsorção, possibilita maior bioatividade logo após implantação em sítio ósseo, estimulando os mecanismos osteogênicos. Já a manutenção de fases minerais residuais ao longo da reparação óssea serve de arcabouço para migração e adesão celular no local do implante, bem como atua como fonte dos íons cálcio e fosfato, importantes para a mineralização do novo tecido formado.

Embora a literatura reporte o potencial das vitrocerâmicas à base de W e TCP como substituo ósseo, novas pesquisas são necessárias, sobretudo, com diferentes formas de apresentações do biomaterial, bem como diferentes proporções percentuais em peso de cada mineral. Novas informações acerca do desempenho *in vivo* poderão direcionar o desenvolvimento das vitrocerâmicas à base de W e TCP com melhores ajustes à dinâmica de formação do novo tecido no local do implante.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, N. *et al.* Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci-Adv Mater Dev.*, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2020.
- ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Oral implant surfaces: Part 1- review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont.*, v. 7, n. 5, p. 536-543, 2004.
- ALMEIDA, R. S. *et al.* Avaliação da fase inicial do reparo ósseo após implantação de biomateriais. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, v. 13, n. 3, p. 331-336, 2014.
- ALMEIDA, S. M. *et al.* Calcium silicate as a graft material for bone fractures: a systematic review. *J Int Med Res.*, v. 46, n. 7, p. 2537-2548, 2018.
- AZAROV, G. M. *et al.* Wollastonite raw materials and their applications (a review). *Glass Ceram.*, v. 52, n. 9, p. 237-240, 1995.
- AZEVEDO, H.; REIS, R. L. *Understanding the enzymatic biodegradation of biodegradable polymers and strategies to control their biodegradation rate.* [Minho, PT]: CRC Press, 2005. p. 177-201.
- BARBOSA, W. T. *et al.* Synthesis and in vivo evaluation of a scaffold containing wollastonite/ β -TCP for bone repair in a rabbit tibial defect model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, v. 108, n. 3, p. 107-116, 2020.
- BEDLEAN, I. *et al.* The production of synthetic wollastonite and diopside by using silica-rich natural raw materials. *Tile & Brick International*, v. 16, p. 82-87, 2000.
- BOBBERT, F.; ZADPOOR, A. Effects of bone substitute architecture and surface properties on cell response, angiogenesis, and structure of new bone. *J Mater. Chem. B.*, v. 5, p. 6175-6192, 2017.
- BOHNER, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*, v. 31, n. 4, p. 37-47, 2000.
- BOHNER, M., SANTONI, B. L. G., DÖBELIN, N. β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.*, v. 113, p. 23-41, 2020.
- BRANDÃO, M. *et al.* Superfície dos implantes osseointegrados X resposta biológica. *Rev. ImplantNews*, v. 7, n. 1, p. 95-101, 2010.
- CARRODEGUAS, R. G.; DE AZA, P. Main contributions to bioceramics by Salvador De Aza. *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidr.*, v. 50, p. 219-228, 2011.
- CARRODEGUAS, R. G.; DE AZA, P.; BAUDIN, C.; JIMÉNEZ, J.; LÓPEZ-BRAVO, A.; PENA, P. DE AZA, S *et al.* Assessment of natural and synthetic wollastonite as source for bioceramics preparation. *J Biomed Mater Res A.*, v. 83, n. 2, p. 484-495, 2007.
- CASTRO, J. A.V. *et al.* Biocerâmica de fosfato de cálcio nanoestruturada micro-macroporosa em grânulos de absorção rápida no preenchimento de defeito crítico em rádio de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 70, p. 797-805, 2018.
- CHANES-CUEVAS, O. *et al.* Macro, micro and mesoporous materials for tissue engineering applications. *AIMS Mater Sci.*, v. 5, p. 1124-1140, 2018.

- CHEN, F.-M.; XIAOHUA, L. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, v. 53, p. 86-168, 2016.
- COATHUP, M. J. *et al.* The effect of particle size on the osteointegration of injectable silicate-substituted calcium phosphate bone substitute materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, v. 101, n. 6, p. 902-910, 2013.
- COLOMBO, F. *et al.* Regenerative medicine: Clinical applications and future perspectives. *J Microsc Ultrastruct.*, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2017.
- COMESAÑA, R. *et al.* Toward smart implant synthesis: bonding bioceramics of different resorbability to match bone growth rates. *Sci Rep.*, v. 5, n. 10677, 2015.
- DASHNYAM, K. *et al.* A mini review focused on the proangiogenic role of silicate ions released from silicon-containing biomaterials. *J Tissue Eng.*, v. 15, n. 8, 2017.
- DE AZA, P. N. *et al.* Reactivity of a wollastonite-tricalcium phosphate Bioeutectic ceramic in human parotid saliva. *Biomaterials*, v. 21, n. 17, p. 1735-1741, 2000.
- DE PABLOS MARTIN, A.; GORNI, G. Glass-ceramics: Improving glass properties through crystallization. *Crystals*, v. 11, n. 9, p. 1084, 2021.
- DEMIDENKO, N. I. *et al.* Wollastonite as a new kind of natural material (a Review). *Glass and Ceram.*, v. 58, p. 308-311, 2001.
- DI PALMA, F. *et al.* Modulation of the responses of human osteoblast-like cells to physiologic mechanical strains by biomaterial surfaces. *Biomaterials*, v. 26, n. 20, p. 4249-4257, 2005.
- DUTA, L. *et al.* Wettability of Nanostructured Surfaces. In: MAHMOOD Aliofkhazraei (org.). *Wetting and Wettability*. cap. 8, IntechOpen, p. 207-252, 2015.
- EWEIDA, A. *et al.* The impact of various scaffold components on vascularized bone constructs. *J Craniomaxillofac Surg.*, v. 45, n. 6, p. 881-890, 2017.
- FRIEDERICHS, R. J. *et al.* In vitro osteoclast formation and bioresorption of silicon-substituted hydroxyapatite ceramics. *J Biomed Mater Res A.*, v. 103, n. 10, p. 3312-3322, 2015.
- GIRÓN, J. *et al.* Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview. *Braz J Med Biol Res.*, v. 14, n. 54, e11055, 2021.
- GITTENS, R. A. *et al.* Implant osseointegration and the role of microroughness and nanostructures: lessons for spine implants. *Acta Biomater.*, v. 10, n. 8, p. 3363-3371, 2014.
- GÖTZ, W. *et al.* Effects of silicon compounds on biomineralization, osteogenesis, and hard tissue formation. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 3, p. 117, 2019.
- GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. *Quim Nova*, v. 33, n. 6, p. 1352-1358, 2010.
- HOLLISTER, S. J. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat Mater.*, v. 4, n. 7, p. 518-524, 2005. DOI: 10.1038/nmat1421.
- HOLZAPFEL, B. M. *et al.* How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv Drug Deliv Rev.* v. 65, n. 4, p. 581-603, 2013.
- ISAAC, C. *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Rev Med.*, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

- JEONG, J. *et al.* Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res.*, v. 23, n. 4, 2019.
- KAMITAKAHARA, M.; OHTSUKI, C.; MIYAZAKI, T. Review paper: behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition. *J Biomater Appl.*, v. 23, n. 3, p. 197-212, 2008.
- KATTIMANI, D. V.; KONDAKA, S.; LINGAMANENI, K. Hydroxyapatite Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone Tissue Regener. Insights*, v. 7, n. 9, 2016.
- KIM, E. J. *et al.* Effects of silicon on osteoblast activity and bone mineralization of MC3T3-E1 cells. *Biol Trace Elem Res.*, v. 152, n. 1, p. 105-112, 2013.
- KOKUBO, T. *et al.* Apatite- and wollastonite-containing glass-ceramics for prosthetic application. *J Mater Sci.*, v. 20, p. 2001-2004, 1995.
- KOLK, A. *et al.* Current trends and future perspectives of bone substitute materials-From space holders to innovative biomaterials. *J. Cranio Maxillofac Surg.*, v. 40, p. 706-718, 2012.
- LIM, J.; DONAHUE, H. Biomaterial characteristics important to skeletal tissue engineering. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, v. 4, n. 4, p. 396-398, 2004.
- LIU, X.; DING, C.; CHU, P. Mechanism of apatite formation on wollastonite coatings in simulated body fluids. *Biomaterials*, v. 25, n. 10, p. 1755-1761, 2004.
- MAGALLANES, M. *et al.* Bone-like forming ability of apatite-wollastonite glass ceramic. *J Eur Ceram Soc.*, v. 31, p. 1549-1561, 2011.
- MATASSI, F. *et al.* New biomaterials for bone regeneration. *Clin Cases Miner Bone Metab.*, v. 8, n. 1, p. 21-24, 2011.
- MATIAS DE SOUZA, J. C. *et al.* Biomateriais sintéticos e xenógenos com alto potencial clínico para reparo tecidual. *RevSALUS*, v. 1, n. 2, p. 17-23, 2019.
- MATSUNAGA, K. *et al.* First-principles calculations of divalent substitution of Ca(2+) in tricalcium phosphates. *Acta Biomater.*, v. 23, p. 329-337, 2015.
- MAXIM, L. D.; McCONNELL, E. E. A review of the toxicology and epidemiology of wollastonite. *Inhal Toxicol.*, v. 17, n. 9, p. 451-466, 2005.
- MILANI S., *et al.* Crystal Structure Evolution of CaSiO₃ Polymorphs at Earth's Mantle Pressures. *Minerals*, v. 11, p. 1-14, 2021.
- MIRON, R. J.; ZHANG, Y. F. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *J Dent Res.*, v. 8, p. 736-744, 2012.
- MONÇÃO, M. M; ROSA, F. P. Estudo das propriedades físicas de um biomaterial com nova composição de wollastonita e beta fosfato tricálcico para regeneração óssea após implante in vivo. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, v. 18, n. 2, p. 239-248, 2019.
- MONTOYA, C. *et al.* On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Res.*, v. 9, n. 12, 2021.
- MOTISUKE, M. *et al.* Influence of Si substitution on the reactivity of α -tricalcium phosphate. Influence of Si substitution on the reactivity of α -tricalcium phosphate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, v. 75, p. 816-821, 2017.

- NAKAMURA, M. *et al.* Wettability and surface free energy of polarised ceramic biomaterials. *Biomed Mater.*, v. 10, n. 1, 011001, 2015.
- NÚÑEZ-RODRÍGUEZ, L. A. *et al.* Evaluation of bioactive properties of α and β wollastonite bioceramics soaked in a simulated body fluid. *J Biomater Nanobiotechnol.*, v. 9, n. 3, p. 263-276, 2018.
- PERIĆ KAČAREVIĆ, Ž. *et al.* An introduction to bone tissue engineering. *Int J Artif Organs.*, v. 43, n. 2, p. 69-86, 2020.
- PIRES, L. A. *et al.* Wettability and pre-osteoblastic behavior evaluations of a dense bovine hydroxyapatite ceramics. *J Oral Sci.*, v. 62, p. 3, p. 259-264, 2020.
- RATNER, B. D.; ZHANG, G. A history of biomaterials. *In: RATNER, B. D. et al. Biomaterials science: An introduction to materials in medicine.* 4th. ed. London: Elsevier Academic Press, p. 1-83, 2013.
- RENLONG, X. *et al.* Effects of porosity and crystallinity of glass ceramics on the in vivo bioactive response. *Biomed Mater.*, v. 3, n. 041001, 2008.
- ROBBINS, S. L. *Patologia: bases patológicas das doenças.* 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- RONDANELLI, M. *et al.* Silicon: A neglected micronutrient essential for bone health. *Exp Biol Med.*, v. 246, n. 153537022199707, 2021.
- RYU, H. S. *et al.* An improvement in sintering property of beta-tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate. *Biomaterials*, v. 23, n. 3, p. 909-914, 2002.
- SALGADO, P. *et al.* Bone remodeling, biomaterials and technological applications: Revisiting basic concepts. *J Biomater Nanobiotechnol.*, v. 2, p. 318-328, 2011.
- SANTOS, G. G. *et al.* Bone regeneration using Wollastonite/ β -TCP scaffolds implants in critical bone defect in rat calvaria. *Biomed Phys Eng Express.*, v. 6, n. 7, 2021.
- SANTOS, G. G.; MEIRELES, E. C. A.; MIGUEL, F. B. Wollastonite/TCP composites for bone regeneration: systematic review and meta-analysis. *Cerâmica*, v. 66, p. 277-283, 2020.
- SCHEMITSCH, E. H. Size matters: Defining critical in bone defect size! *J Orthop Trauma*, v. 31, n. 5, p. 20-22, 2017.
- SEFTON, M. V. Consensus Conference on Definitions Chester. *Biomaterials.* v. 7, 1986. Disponível em: <https://ur.booksc.me/book/2639410/2cb8a1>.
- SHAO, H. *et al.* 3D printing magnesium-doped wollastonite/ β -TCP bioceramics scaffolds with high strength and adjustable biodegradation. *J Eur Ceram Soc.*, v. 36, n. 6, p. 1495-1503, 2016.
- SHEIKH, Z.; ABDALLAH, M. N.; HANAFI, A. A.; MISBAHUDDIN, S.; RASHID, H.; GLOGAUER, M. Mechanisms of in vivo biodegradation and bioresorption of calcium phosphate based biomaterials. *Materials*, v. 23, n. 8, p. 7913-7925, 2015.
- SHIN, H.; JO, S.; MIKOS, A. G. Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials*, v. 24, n. 24, p. 4353-4364, 2003.
- SOUZA, A. C. *et al.* Calcium phosphate cement plus 10% wollastonite whiskers: An in vivo study. *J Biomimetics, Biomater Biomed Eng.*, v. 47, p. 117-126, 2020.
- SUN, T. *et al.* The effect and osteoblast signaling response of trace silicon doping hydroxyapatite. *Biol Trace Elem Res.*, v. 181, n. 1, p. 82-94, 2017.

- TABATA, Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. *J R Soc Interface*, v. 6, n. 3, p. 311-324, 2009.
- TODROS, S.; TODESCO, M.; BAGNO, A. Biomaterials and their biomedical applications: From replacement to regeneration. *Processes*. v. 9, n. 11, p. 1949, 2021.
- URIBE, P. *et al.* Soluble silica stimulates osteogenic differentiation and gap junction communication in human dental follicle cells. *Sci Rep*, v. 10, n. 9923, 2020.
- VALDERRAMA, A. D. *et al.* Glass-ceramic materials obtained by sintering of vitreous powders from industrial waste: Production and properties. *Constr Mater.*, v. 1, p. 63-79, 2021.
- VELASCO, M. A. *et al.* Design, materials, and mechanobiology of biodegradable scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Res Int.*, v. 2015, 2015, 21 p. Article ID 729076
- VIRTA, R.; VAN GOSEN, B. *Mineral resource of the month: wollastonite* USGS Publications Warehouse. Disponível em: http://www.geotimes.org/sept07/article.html?id=nn_wollastonite.html.
- WANG, L. *et al.* Influence of the mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomater Sci.*, v. 8, p. 2714-2733, 2020.
- WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomater.*, v. 29, n. 20, p. 2941-2953, 2008.
- YAZDANI, A. *et al.* The effect of processing parameters on the hydrothermal synthesis of wollastonite at low pressure. *J Ceram Process Res.*, v. 14, p. 12-16, 2013.
- ZHANG, K. *et al.* Advanced smart biomaterials and constructs for hard tissue engineering and regeneration. *Bone Res.*, v. 6, n. 31, 2018b.
- ZHANG, K. *et al.* Effect of microporosity on scaffolds for bone tissue engineering. *Regen Biomater.*, v. 5, n. 2, p. 115-124, 2018a.
- ZHAO, R. *et al.* Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules*, v. 26, n. 10, 3007, 2021.



Jardim Botânico

*Original pintado
com a boca por
Marcelo Cunha*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

DISTORÇÕES COGNITIVAS E SUA MENSURAÇÃO: REVISÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DO CD-QUEST

Stefanio Emanuel Santos Tourinho

Irismar Reis De Oliveira

Pedro Paulo Pires dos Santos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A Terapia Cognitiva (TC), desenvolvida por Aaron Beck, na década de 1960, base conceitual para a terapia cognitivo-comportamental (TCC), observa que a forma como as pessoas se veem e se comportam depende fundamentalmente de como elas percebem e interpretam as situações vivenciadas. Essas formas de percepção foram denominadas pensamentos automáticos (PA) e, quando equivocadas, caracterizam “erros lógicos”, havendo potencial para o surgimento de emoções e comportamentos disfuncionais. Quando a pessoa percebe de forma distorcida situações da sua vida ou estados emocionais, tais percepções são conhecidas como “distorções cognitivas”, que, em excesso, podem levar a dificuldades emocionais ou contribuir para a exacerbação de transtornos psiquiátricos (BECK, 1964).

A avaliação das distorções cognitivas por escala específica possibilita um instrumento de avaliação da resposta a terapias que utilizam tal constructo teórico, como a Terapia Cognitiva Processual (TCP). Uma das escalas que avalia tais distorções, o CD-Quest, foi validada no Brasil e em outros países. Entretanto, a sua versão reduzida, o CD-Quest-R, recentemente desenvolvida, quando validada, permitirá maior aplicabilidade na avaliação clínica do impacto das intervenções psicoterápicas e na possível correção das distorções cognitivas encontradas em condições psiquiátricas e psicológicas diversas.

TERAPIA COGNITIVA

Aaron Beck (BECK et al., 1979) desenvolveu a terapia cognitiva para reestruturar o que ele denominou pensamentos automáticos (PA) e ajudar os indivíduos a obterem

alívio de seu sofrimento psicológico, transformando as distorções cognitivas, contidas nos pensamentos automáticos disfuncionais, em pensamentos mais funcionais ou condizentes com a realidade observável. Portanto, as distorções cognitivas como formas de pensamentos errôneas, irracionais e exageradas são entendidas como fundamentais para o desenvolvimento e persistência de vários transtornos mentais (MORRISON et al., 2015).

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL (TCC)

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) foi criada por Aaron Beck, no início dos anos de 1960, na Universidade da Pensilvânia. Beck acompanhou pacientes com depressão e percebeu que preceitos teóricos freudianos que tentavam explicar os sintomas depressivos, como resultantes de uma agressividade que se voltava para o próprio sujeito, não conseguiam explicar suas observações sobre as manifestações emocionais e comportamentais dos pacientes. Ao contrário da teoria freudiana sobre conflitos internos determinando sintomas, sugeriu que o fenômeno central da síndrome depressiva era que os pacientes apresentavam interpretações com forte viés negativo sobre as situações, ocasionando emoções também negativas e ações proporcionais a essas percepções distorcidas dos eventos (KNAPP; BECK, 2008).

TERAPIA COGNITIVA PROCESSUAL (TCP)

Algumas considerações sobre a TCP podem ajudar a compreender o desenvolvimento do CD-Quest, uma escala para avaliação de distorções cognitivas. Desenvolvida na Universidade Federal da Bahia, a TCP originou-se a partir da criação de uma técnica chamada *Registro de Pensamentos Baseado na Reversão de Sentenças* - RPBRs (DE OLIVEIRA, 2007), cujo objetivo era reestruturar as crenças nucleares disfuncionais que se manifestavam por pensamentos do tipo “sim, mas...”.

A Terapia Cognitiva Processual (TCP) é baseada na terapia cognitivo-comportamental de Beck, mas introduz técnicas que permitem ao terapeuta iniciante um passo a passo importante para o domínio mais imediato das práticas psicoterápicas. Não só simplifica sua implementação pelo terapeuta, como também torna seus princípios mais compreensíveis para o paciente. A TCP é estruturada em três níveis de cognição, sendo aplicada em três fases. Apesar dos pontos semelhantes com a TCC, a TCP conta com técnicas próprias direcionadas à modificação de crenças nucleares, principalmente as relativas ao *self* (DE OLIVEIRA, 2018). O início da TCP remonta ao desenvolvimento da técnica que denominou *Registro de Pensamentos Baseado na Reversão da Sentenças* (*Sentence Reversion-Based Thought Record* (SRBTR; DE OLIVEIRA, 2007). A ideia central seria a desativação de esquemas e crenças disfuncionais e a ativação de esquemas e

crenças mais funcionais e adaptativos. Por exemplo, no quadro depressivo, teríamos a substituição de esquemas depressogênicos por esquemas não-depressogênicos.

Contudo, trabalhar confrontando as evidências que sustentavam uma crença disfuncional tendia a invalidar a posição do paciente e criar resistência, o que fez o autor da TCP criar uma técnica no modelo jurídico no qual o “promotor traria as evidências mantenedoras da crença disfuncional, acusando o paciente”, cabendo ao “advogado de defesa” a formulação dos argumentos e evidências que não sustentam a acusação, levando o paciente, por meio dessa técnica, à modificação das suas crenças disfuncionais.

A estruturação dessa nova intervenção mostrou-se eficaz na redução da vinculação do paciente a crenças e comportamentos negativos, bem como às emoções correspondentes, quando presentes na psicopatologia do paciente, independente do diagnóstico psiquiátrico em questão (DE OLIVEIRA, 2016). Essa técnica foi denominada “Processo”, cujo objetivo é reestruturar crenças nucleares e as distorções cognitivas produzidas por elas.

O Processo foi inspirado no livro homônimo de Franz Kafka (2005), no qual o personagem principal é condenado e executado sem jamais ter conhecimento do crime cometido. De Oliveira (2011) faz uma analogia na qual supõe que Kafka apresenta a autoacusação como princípio universal, ou seja, os seres humanos fazem autoacusações e, na maioria das vezes, não tomam consciência disso. Essas autoacusações equivalem às crenças nucleares disfuncionais observadas na TCC.

DISTORÇÕES COGNITIVAS

Percebeu-se que as cognições têm influência direta nas emoções, no comportamento e nas relações interpessoais. Dessa forma, quando o processamento da informação tem algum tipo de viés, as respostas emocionais e comportamentais passam a ser disfuncionais, impactando negativamente as relações interpessoais e o bem-estar do indivíduo (BECK, 1976). Para a prática da TCC, é essencial a identificação e a correção das distorções cognitivas (COVIN et al., 2011).

As distorções cognitivas parecem intensificar os sintomas nos transtornos mentais, o que torna fundamental sua avaliação por medidas adequadas, que podem contribuir para o acompanhamento da evolução clínica do tratamento. Esses aspectos compeliram a criação e a estruturação da primeira versão do *Questionário de Distorções Cognitivas* (CD-Quest) (DE OLIVEIRA et al., 2015).

CD-QUEST

O CD-Quest não foi o primeiro instrumento a ser utilizado para avaliar a presença de distorções cognitivas em populações com transtornos psiquiátricos específicos e na

população em geral. Por exemplo, para a avaliação das distorções cognitivas na população em geral, quatro instrumentos foram encontrados na literatura: o *Questionário de Pensamentos Automáticos* (ATQ-30), contendo 30 itens desenvolvido por Hollon e Kendall, para medir a frequência de ocorrência das distorções cognitivas (HOLLON; KENDALL, 1980); o *Questionário de Viés Cognitivo* (CBQ) (KRANTZ; HAMMEN, 1979); o *Questionário de Erros Cognitivos* (CEQ) (LEFEBVRE, 1981); e a *Escala de Distorções Cognitivas*, instrumento que mede 10 tipos distorções cognitivas, em domínios interpessoais e de realização (CDS) (COVIN et al., 2011).

O CD-Quest é uma escala composta por 15 itens (Quadro 1), que ampliam as informações sobre as distorções cognitivas. De Oliveira e colaboradores (2015) incluíram na escala três tipos diferentes de informação: frequência (ou seja, quantas vezes um paciente experimentou a distorção); intensidade de crença na distorção; e escore combinado de frequência/intensidade. Tal estrutura provavelmente facilita uma hierarquização da experiência do paciente, já que trabalha com as diferentes dinâmicas apresentadas pelas distorções cognitivas. Por exemplo, distorções cognitivas experimentadas com baixa intensidade e alta frequência podem não ser detectadas por outros instrumentos que não apresentam tais informações. O CD-Quest foi desenvolvido como parte da abordagem psicoterápica designada Terapia Cognitiva Processual (TCP) (DE OLIVEIRA et al., 2015). Além do Brasil, as propriedades psicométricas do CD-Quest foram avaliadas na Austrália (KOSTOGLU; PIDGEON, 2015), na Turquia (BATMAZ; KOCBIYIK; YUNCU, 2015), nos Estados Unidos (MORRISON et al., 2015) e na China (QIAN et al., 2020).

QUESTIONÁRIO DE DISTORÇÕES COGNITIVAS CD-QUEST

Todos nós temos milhares de pensamentos durante o dia. Esses pensamentos são representados palavras, frases e imagens que passam por nossas cabeças à medida que fazemos as coisas. Muitos desses pensamentos são corretos, porém, muitos estão distorcidos. Por isto eles são chamados de erros cognitivos ou distorções cognitivas.

Por exemplo, Paulo é um jornalista competente cujo trabalho de umas 10 páginas foi revisado por João, o editor de um importante jornal local. João fez correções em um parágrafo e deu algumas sugestões de menor importância. Embora João tenha aprovado o texto de Paulo, este ficou ansioso e pensou: “Este trabalho está muito ruim. Se estivesse bom, João não teria corrigido nada.”

Para Paulo, ou o trabalho está bom, ou está ruim. Este tipo de erro de pensamento costuma ser chamado de pensamento dicotômico. Como o pensamento retornou à mente de Paulo várias vezes de sexta a domingo (3 dias), e Paulo acreditou nele pelo menos 75%, ele fez um círculo em torno do número 4 na quarta coluna da grade abaixo.

1. Pensamento dicotômico (também denominado pensamento do tipo tudo-ou-nada, preto e branco ou polarizado): Vejo a situação, a pessoa ou o acontecimento apenas em termos de “ou uma coisa, ou outra”, colocando-as em apenas duas categorias extremas em vez de em um contínuo. EXEMPLOS: “Eu cometi um erro, logo meu desempenho foi um fracasso”. “Comi mais do que pretendia, portanto estraguei completamente minha dieta”

Exemplo de Paulo: Este trabalho está muito ruim. Se ele estivesse bom, João não teria feito qualquer correção.

QUESTIONÁRIO DE DISTORÇÕES COGNITIVAS CD-QUEST

Irismar Reis de Oliveira

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------|-------------------|--|---|---|
| Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

Por favor, vire a página e avalie seu próprio estilo de pensamento.

Nome:..... Data:.....

Por favor, faça um círculo em torno do número correspondente a cada opção abaixo, indicando os erros ou distorções cognitivos que você notou estar fazendo durante esta semana. Ao avaliar cada distorção cognitiva, por favor, indique quanto você acreditou nela no exato momento em que ocorreu (não quanto você acredita agora) e com que frequência ela ocorreu durante esta semana. Por favor, dê seus próprios exemplos nos itens que você marcar 4 ou 5.

DURANTE ESTA SEMANA, PERCEBI QUE ESTAVA PENSANDO DA SEGUINTE FORMA:

1. Pensamento dicotômico (também denominado pensamento do tipo tudo-ou-nada, preto e branco ou polarizado): Vejo a situação, a pessoa ou o acontecimento apenas em termos de “uma coisa ou outra”, colocando-as em apenas duas categorias extremas em vez de em um contínuo. EXEMPLOS: “Eu cometi um erro, logo meu rendimento foi um fracasso”. “Comi mais do que pretendia, portanto estraguei completamente minha dieta”.

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------|-------------------|--|---|---|
| Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

2. Previsão do futuro (também denominada catastrofização): Antecipo o futuro em termos negativos e acredito que o que acontecerá será tão horrível que eu não vou suportar. EXEMPLOS: “Vou fracassar e isso será insuportável.” “Vou ficar tão perturbado que não conseguirei me concentrar no exame.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------|-------------------|--|---|---|
| Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

3. Desqualificação dos aspectos positivos: Desqualifico e desconto as experiências e acontecimentos positivos insistindo que estes não contam.” EXEMPLOS: “Fui aprovado no exame, mas foi pura sorte.” “Entrar para a faculdade não foi grande coisa, qualquer um consegue.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------|-------------------|--|---|---|
| Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

4. Raciocínio emocional: Acredito que minhas emoções refletem a realidade e deixo que elas guiem minhas atitudes e julgamentos. EXEMPLOS: “Sinto que ela me ama, então deve ser verdade.” “Tenho pavor de aviões, logo voar deve ser perigoso.” “Meus sentimentos me dizem que não devo acreditar nele.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------|-------------------|--|---|---|
| Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

5. Rotulação: Coloco um rótulo fixo, global e geralmente negativo em mim ou nos outros. EXEMPLOS: “Sou um fracassado.” “Ele é uma pessoa estragada.” “Ela é uma completa imbecil.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

6. Ampliação/minimização: Avalio a mim mesmo, os outros e as situações ampliando os aspectos negativos e/ou minimizando os aspectos positivos. EXEMPLOS: “Consegui um 8. Isto demonstra o quanto meu desempenho foi ruim.” “Consegui um 10. Isto significa que o teste foi muito fácil.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

7. Abstração seletiva (também denominada filtro mental e visão em túnel): Presto atenção em um ou poucos detalhes e não consigo ver o quadro inteiro. EXEMPLOS: “Miguel apontou um erro em meu trabalho. Então, posso ser despedido” (não considerando o retorno positivo de Miguel. “Não consigo esquecer que aquela informação que dei durante minha apresentação estava errada” (deixando de considerar o sucesso da apresentação e o aplauso das pessoas).

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

8. Leitura mental: Acredito que conheço os pensamentos e intenções de outros (ou que eles conhecem meus pensamentos e intenções) sem ter evidências suficientes. EXEMPLOS: “Ele está pensando que eu falhei”. “Ela pensou que eu não conhecia o projeto.” “Ele sabe que eu não gosto de ser tocada deste jeito.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

9. Supergeneralização: Eu tomo casos negativos isolados e os generalizo, tornando-os um padrão interminável com o uso repetido de palavras como “sempre”, “nunca”, “todo”, “inteiro”, etc. EXEMPLOS: “Estava chovendo esta manhã, o que significa que choverá todo o fim de semana.” “Que azar! Perdi o avião, logo isto vai estragar minhas férias inteiras”. “Minha dor de cabeça nunca vai parar”.

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

10. Personalização: Assumo que comportamentos dos outros e eventos externos dizem respeito (ou são direcionados) a mim, sem considerar outras explicações plausíveis. EXEMPLOS: “Senti-me desrespeitado porque a moça do caixa não me agradeceu” (sem considerar que ela não agradeceu a ninguém). “Meu marido me deixou porque eu fui uma má esposa” (deixando de considerar que ela foi sua quarta esposa).

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

11. Afirmações do tipo “deveria” (também “devia”, “devo”, “tenho de”): Digo a mim mesmo que os acontecimentos, os comportamentos de outras pessoas e minhas próprias atitudes “deveriam” ser da forma que espero que sejam e não o que de fato são. EXEMPLOS: “Eu devia ter sido uma mãe melhor”. “Ele deveria ter se casado com Ana em vez de Maria”. “Eu não devia ter cometido tantos erros.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

12. Conclusões precipitadas (também conhecidas como inferências arbitrárias): Tiro conclusões (negativas ou positivas) a partir de nenhuma ou de poucas evidências que possam confirmá-las. EXEMPLOS: “Logo que o vi, soube que ele faria um trabalho deplorável.” “Ele olhou para mim de um modo que logo concluí que ele foi o responsável pelo acidente.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

13. Culpar (outros ou a si mesmo): Dirijo minha atenção aos outros como fontes de meus sentimentos e experiências, deixando de considerar minha própria responsabilidade; ou, inversamente, responsabilizo-me pelos comportamentos e atitudes de outros. EXEMPLOS: ‘Meus pais são os únicos culpados por minha infelicidade.’ “É culpa minha que meu filho tenha se casado com uma pessoa tão egoísta e descuidada.”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

14. E se...?: Fico me fazendo perguntas do tipo “e se acontecer alguma coisa?” EXEMPLOS: “E se meu caro bater?” “E se eu tiver um enfarte?” “E se meu marido me deixar?”

| Frequência: | Não (Não ocorreu) | Ocasional (1-2 dias durante esta semana) | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana) |
|---------------------------|-------------------|--|---|---|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

15. Comparações injustas: Comparo-me com outras pessoas que parecem se sair melhor do que eu e me coloco em posição de desvantagem.

EXEMPLOS: “Meu pai prefere meu irmão mais velho a mim porque ele é mais inteligente do que eu.” “Não consigo suportar o fato de ela ter mais sucesso do que eu.”

| Frequência: | Não (não ocorreu). | Ocasional (1-2 dias durante esta semana). | Boa parte do tempo (3-5 dias durante esta semana) | Quase todo o tempo (6-7 dias durante esta semana). |
|---------------------------|--------------------|---|---|--|
| Intensidade: Acreditei... | 0 | | | |
| Um pouco (Até to 30%) | | 1 | 2 | 3 |
| Médio (31% to 70%) | | 2 | 3 | 4 |
| Muito (Mais de 70%) | | 3 | 4 | 5 |

Estudo conduzido por Morrison e colaboradores (2015) sobre a versão em inglês do questionário, analisou a estrutura fatorial da escala em uma amostra de 906 graduandos na Universidade Temple, nos Estados Unidos da América. Os resultados mostraram uma excelente validade de construção do CD-Quest para uma estrutura unidimensional, consistência interna e validade convergente com o *Questionário de Pensamentos Automáticos Revisado* (ATQ-R) (KENDALL; HOWARD; HAYS, 1989). Outros grupos também validaram a escala com resultados semelhantes, como o relatado pelo estudo em estudantes universitários (KOSTOGLU; PIDGEON, 2015) que utilizou análise fatorial confirmatória (CFA). O CD-Quest demonstrou consistência interna adequada, forte correlação com as subescalas (intensidade e frequência) e validade convergente com o *Questionário de Pensamentos Automáticos* (ATQ) e o *Questionário de Autodeclarações Ansiosas* (ASSQ) (KENDALL; HOLLON, 1989). Resultados também semelhantes foram observados no estudo de validação realizado na China, que teve como base uma amostra de estudantes universitários (QIAN et al., 2020).

Uma limitação do CD-Quest, que dificulta na prática a sua aplicabilidade, é o seu tamanho: em média, um participante leva até 10 minutos para completar o CD-Quest completo de 15 itens. Esse tempo pode ser proibitivo em uma variedade de contextos, como quando faz parte de uma bateria que avalia uma ampla gama de construções, quando é administrada diversas vezes durante um experimento com medidas repetidas ou em ambientes clínicos (MORRISON et al., 2021). Consequentemente, os estudos com versões reduzidas da escala são desejáveis. A construção das versões reduzidas foi realizada nos Estados Unidos, tomando os dados de estudos realizados em diversos países, inclusive no Brasil (MORRISON et al., 2021). Duas versões reduzidas (CD-Quest-R), com

5 e 9 itens (manuscrito submetido), ensejaram um projeto para confirmação e validação do CD-Quest-R, em uma população amostral maior em nosso país, a ser implementada brevemente por nossa equipe.

Como já foi descrito anteriormente, o CD-Quest é um instrumento da TCP e tem como objetivo auxiliar o paciente a perceber suas distorções cognitivas, relacionando-as às emoções e aos comportamentos. Portanto, utiliza como base os conceitos da TCC mencionados anteriormente. O CD-Quest, além de identificar as distorções cognitivas, fornece ao terapeuta uma medida quantitativa para o acompanhamento clínico. Dessa forma, ele pode ser utilizado sistematicamente na prática terapêutica, fornecendo uma medida de evolução de melhora em relação aos escores de distorção cognitiva apresentados pelo paciente a cada sessão psicoterápica (CARVALHO; DE OLIVEIRA, 2014).

Também, conforme relatado anteriormente, o CD-Quest foi desenvolvido por De Oliveira (2011) em um formato de 15 itens que avaliam a frequência (F) semanal das distorções cognitivas e a intensidade (I) da sua crença pelo indivíduo. O questionário oferece assim três resultados possíveis: escore total (F+I); escore F; e escore I. Cada questão corresponde a uma distorção cognitiva, que é devidamente explicada e exemplificada. O sujeito é orientado a informar a frequência daquele tipo de distorção (F) na semana e o quanto acreditou nela (I). Cada item oferece escores que variam de 0 a 5, totalizando valores entre 0 e 75.

O questionário em questão foi criado simultaneamente nos idiomas português e inglês. O autor, inicialmente, fez uma revisão da literatura nas obras mais importantes da terapia cognitiva de autores, como Beck, Burns, Dryden, Ellis e Leahy (COWEN; HARRISON; BURNS, 2012), e construiu uma lista com exemplos dos equívocos lógicos. Em sequência, essa lista foi enviada aos membros da *Academy of Cognitive Therapy* (ACT: www.academyofct.org) para sugestões quanto à adequação semântica e conceitual dos itens. A partir de uma discussão, realizaram-se algumas modificações e aperfeiçoamentos, o que originou o CD-Quest (CARVALHO; DE OLIVEIRA, 2014).

Devido à dificuldade na adesão dos pacientes às tarefas propostas por essa técnica, De Oliveira desenvolveu o Processo I, técnica que tem o objetivo de reestruturar as crenças nucleares e as distorções cognitivas produzidas por elas.

VALIDAÇÃO

A utilização de instrumentos psicológicos produzidos e validados em populações diversas da nossa exige adaptação semântica para que se mantenha seu conteúdo e uma avaliação psicométrica (capacidade de mensurar as características psicológicas dos indivíduos com confiabilidade e precisão), para constatar a sua validade em uma população diferente da população para a qual foi originalmente destinada. Adaptar

um instrumento para diferentes populações em diferentes países, permite generalizar mais os dados e comparar as medidas entre diferentes grupos humanos (BORSA; DAMÁSIO; BANDEIRA, 2012). Embora o CD-Quest tenha sido criado na língua portuguesa, decidimos avaliar as propriedades psicométricas das versões reduzidas com 5 e 9 itens, apenas validada em uma amostra de estudantes universitários americanos e não entre nós. A validação dessa versão reduzida em amostra ampla permitirá uma análise da precisão desse questionário em uma população mais heterogênea.

A validade de um instrumento está relacionada à sua capacidade de medir aquilo que objetiva mensurar. Nesse sentido, temos três categorias: a validade de conteúdo, a validade de constructo e a validade de critério. Segundo Meneses-Gaya (GAYA, 2011), a validade de conteúdo avalia se a escala abrange as diferentes características do objeto a ser medido. A validade de constructo se relaciona a capacidade de confirmar as hipóteses esperadas sobre o objeto. A validade de critério define a capacidade de distinguir indivíduos que diferem em determinadas características, podendo ser de dois tipos. O primeiro, a chamada validade concorrente, compara os achados da escala com uma medida padrão, no mesmo momento, e um segundo tipo, a validade preditiva, refere-se ao critério-padrão aplicado posteriormente.

Duas características importantes de uma escala são avaliadas na sua validação: a fidedignidade teste-reteste, que avalia a consistência da medida em períodos diferentes de tempo; e a fidedignidade interavaliadores, que mede a precisão do instrumento de mensurar a mesma coisa, quando aplicado no mesmo sujeito por avaliadores diferentes. Por fim, devemos considerar que as qualidades psicométricas de um instrumento dependem da prevalência das características estudadas na população, que divergem considerando populações clínicas e não-clínicas, o que corrobora o esforço da validação em populações mais heterogêneas do que em populações com patologias psiquiátricas específicas, como ocorreu na validação inicial da versão reduzida do CD-Quest (MORRISON et al., 2021).

A validação de um instrumento deve conter a avaliação da sua estrutura fatorial, ou seja, os diferentes constructos que deve mensurar. As técnicas utilizadas envolvem análise fatoriais exploratórias (AFE) e análises fatoriais confirmatórias (AFC). Além da análise fatorial, devemos realizar a validade de conteúdo, comparando seus resultados com resultados obtidos por outras escalas utilizadas. Também avaliamos a sua consistência interna entre itens e a consistência das suas medidas em tempos distintos (BORSA; DAMÁSIO; BANDEIRA, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente capítulo aborda a importância das distorções cognitivas nos transtornos mentais e a necessidade de uma escala de avaliação clínica dessas distorções, que são

centrais nas terapias cognitivo-comportamentais e suas derivações. A Terapia Cognitiva desenvolvida por Aaron Beck, na década de 1960, base conceitual para a Terapia Cognitivo-Comportamental contemporânea, observa que a forma como as pessoas se veem e se comportam, depende fundamentalmente de como elas percebem e interpretam as situações vivenciadas. Dessa forma, a mensuração da resposta das distorções cognitivas à psicoterapia pode ter importância central para a prática clínica. O processo de validação do CD-QUEST, na sua versão reduzida, representará um ganho importante na capacidade do clínico de acompanhar de forma mais objetiva a evolução clínica do paciente, possibilitando a mensuração do impacto das intervenções nas distorções cognitivas e possíveis ajustes técnicos ao longo do processo psicoterápico.

REFERÊNCIAS

- BATMAZ, S.; KOCBIYIK, S.; YUNCU, O. A. Turkish Version of the Cognitive Distortions Questionnaire: Psychometric Properties. *Depression Research and Treatment*, v. 2015, 2015.
- BECK, A. et al. *Cognitive Therapy of Depression and Anxiety*. New York: [s.n.].
- BECK, A. T. Thinking and Depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 10, p. 561-571, 1964.
- BECK, A. T. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press, 1976.
- BORSA, J. C.; DAMÁSIO, B. F.; BANDEIRA, D. R. *Adaptação e Validação de Instrumentos Psicológicos entre Culturas: algumas considerações*. v. 22, n. 53, p. 423-432, 2012.
- CARVALHO, C.; DE OLIVEIRA, I. R. *Análise psicométrica do questionário de distorções cognitivas (CD-Quest)*. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2014.
- COVIN, R. et al. Measuring cognitive errors: Initial development of the cognitive distortions scale (CDS). *International Journal of Cognitive Therapy*, v. 4, n. 3, p. 297-322, 2011.
- COWEN, P.; HARRISON, P.; BURNS, T. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. [s.l.: s.n.].
- DE OLIVEIRA, I. R. Sentence-reversion-based thought record (SRBTR): a new strategy to deal with “yes, but...” dysfunctional thoughts in cognitive therapy. *Revue europeenne de psychologie appliquee*, v. 57, n. 1, p. 17-22, 2007.
- DE OLIVEIRA, I. R. et al. Evaluation of the psychometric properties of the cognitive distortions questionnaire (CD-Quest) in a sample of undergraduate students. *Innovations in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 7-8, p. 20-27, 2015.
- DE OLIVEIRA, I. R. *Trial-Based Cognitive Therapy*. First Edit ed. New York: Routledge, 2016.
- DE OLIVEIRA, I. R. Terapia Cognitiva Processual na Dependência Química. In: ZANELATTO, N. A.; LARANJEIRA, R. (Eds.). *O tratamento da dependência química e as terapias cognitivo-comportamentais: um guia para terapeutas*. 2º Edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. p. 256-290.
- GAYA, C. DE M. *Estudo de validação de instrumentos de rastreamento para transtornos depressivos, abuso e dependência de álcool e tabaco ribeirão*. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2011.

- HOLLON, S. D.; KENDALL, P. C. Cognitive self-statements in depression: Development of an automatic thoughts questionnaire. *Cognitive Therapy and Research*, v. 4, n. 4, p. 383-395, 1980.
- KAFKA, F. *O Processo*. São Paulo: Companhia de Bolso, 2005.
- KENDALL, P. C.; HOLLON, S. D. Anxious self-talk: Development of the Anxious Self-Statements Questionnaire (ASSQ). *Cognitive Therapy and Research*, v. 13, n. 1, p. 81-93, 1989.
- KENDALL, P. C.; HOWARD, B. L.; HAYS, R. C. Self-referent speech and psychopathology: The balance of positive and negative thinking. *Cognitive Therapy and Research*, v. 13, n. 6, p. 583-598, 1989.
- KNAPP, P.; BECK, A. T. Fundamentos, modelos conceituais, aplicações e pesquisa da terapia cognitiva. *Rev Bras Psiquiatr.*, n. 30, p. S54-64, 2008.
- KOSTOGLU, S. L.; PIDGEON, A. M. The Cognitive Distortions Questionnaire: Psychometric validation for an Australian population. *Australian Journal of Psychology*, v. 68, n. 2, p. 123-129, 2015.
- KRANTZ, S.; HAMMEN, C. L. Assessment of cognitive bias in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, v. 88, n. 6, p. 611-619, 1979.
- LEFEBVRE, M. F. Cognitive distortion and cognitive errors in depressed psychiatric and low back pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 49, n. 4, p. 517-525, 1981.
- MORRISON, A. S. *et al.* The Cognitive Distortions Questionnaire (CD-Quest): Psychometric properties and exploratory factor analysis. *International Journal of Cognitive Therapy*, v. 8, n. 4, p. 287-305, 2015.
- MORRISON, A. S. *et al.* *Optimized short-forms of the cognitive distortions questionnaire*. Em processo de publicação, 2021.
- OLIVEIRA, I. R. de. Kafka's trial dilemma: Proposal of a practical solution to Joseph K.'s unknown accusation. *Medical Hypotheses*, v. 77, n. 1, p. 5-6, 2011.
- QIAN, L. *et al.* Reliability and validity of the chinese version of the cognitive distortions questionnaire (cd-quest) in college students. *Medical Science Monitor*, v. 26, p. 1-8, 2020.



Moinhos

*Original pintado
com a boca
por Elodie Gazes*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

O PAPEL DOS GENES *SERPINA1*, *SLC6A14* E *SLC26A9* NA FIBROSE CÍSTICA

Adson Santana de Jesus

Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima

Edna Lúcia Santos de Souza

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, multissistêmica e potencialmente letal, cuja incidência é mais comum em populações caucasianas, onde a sua frequência é estimada em 1:3000 a 1:6000 nascidos vivos (FARREL et al., 2008; SOUTHERN et al., 2007; SCOTET; GUTIERREZ; FARREL, 2020). A FC é causada por variantes patogênicas no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que se localiza no cromossomo 7, na região 7q31.2, e é constituído por 250 mil pares de bases e 27 éxons (ZIELENSKI et al., 1991).

O gene *CFTR* codifica uma glicoproteína homônima, membro da superfamília de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), composta por 1480 aminoácidos (ROSA et al., 2008), cuja localização é a membrana apical das células epiteliais (KRASNOV et al., 2008). Este polipeptídeo atua como um canal iônico de íons cloreto (Cl⁻) e de bicarbonato (HCO₃⁻) (MENG et al., 2017) e a sua regulação é realizada pelo monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (KLEIZEN; BRAAKMAN; DE JONGE, 2000).

A FC tem uma apresentação clínica muito variada (DALCIN; ABREU; SILVA, 2008), podendo se manifestar desde o período neonatal, até mais tardiamente na vida adulta (REIS; DAMACENO, 1998). As queixas mais comumente associados à doença incluem sintomas respiratórios recorrentes ou persistentes, desnutrição, baixa estatura, esteatorreia, íleo meconial, obstrução intestinal e distúrbios eletrolíticos (REIS; DAMACENO, 1998).

O diagnóstico da FC é baseado em um conjunto de sinais clínicos, associados às evidências laboratoriais de disfunção da proteína CFTR. O diagnóstico é realizado usualmente na infância (70% dos casos, no primeiro ano de vida), porém, o número de adultos diagnosticados com FC vem aumentando (YANKASKAS et al., 2004), sendo

que, habitualmente, eles apresentam formas menos graves da doença (DALCIN; ABREU; SILVA, 2008).

As manifestações clínicas da FC são altamente heterogêneas, mesmo entre os indivíduos que apresentam o mesmo genótipo. Entre os sujeitos homozigotos para a variante patogênica F508del, por exemplo, é observada uma grande diversidade na gravidade da doença pulmonar (CASTELLANI et al., 2008). Nos testes genéticos utilizados para o diagnóstico molecular da FC, embora se tente estabelecer uma associação linear entre a variante patogênica no *CFTR* e o fenótipo apresentado, a determinação da influência de um único gene é dificultada pela existência de centenas de variantes e pela interferência de fatores ambientais e de genes modificadores (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011).

Genes modificadores são aqueles que ocasionam diferenças qualitativas ou quantitativas em qualquer aspecto fenotípico de uma doença (HOULSTON; TOMLINSON, 1998). Segundo Houlstone Tomlinson (1998), esses genes podem influenciar as manifestações clínicas de uma doença através de quatro diferentes formas: 1) em células ou tecidos específicos ou por meio de uma ação sistêmica; 2) em nível da proteína ou do fenótipo da doença, tanto qualitativa, como quantitativamente; 3) por ações específicas ou não específicas sobre as vias patológicas; 4) ação direta ou com a necessidade de ativação através de mutações somáticas ou fatores ambientais específicos. Na FC, inúmeros genes modificadores têm sido identificados, incluindo-se aqueles mediadores da resposta inflamatória e anti-inflamatória e da reatividade das vias aéreas, e, também, genes envolvidos no tráfego da proteína CFTR e dos canais iônicos alternativos (MERLO; BOYLE, 2003). Entre os diversos genes modificadores descritos, alguns aspectos de três deles serão revisados neste capítulo.

ASPECTOS GERAIS DA FIBROSE CÍSTICA

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A FC é uma doença genética, crônica, progressiva e multissistêmica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2020), cuja manifestação é de herança autossômica recessiva e mais predominante em populações de origem caucasiana (CABELLO, 2011). No mundo, existem aproximadamente 85 mil indivíduos acometidos pela FC (DE BOECK; AMARAL, 2016), sendo que cerca de 5.500 destes residem no Brasil (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA, 2018).

A incidência da FC é variável nas diversas regiões geográficas. Na Europa, dados advindos dos programas de triagem neonatal demonstram uma incidência que varia

de 1:3000 (SOUTHERN et al., 2007) a 1:6000 nascidos vivos (SCOTET; GUTIERREZ; FARREL, 2020). Na Australásia, cuja triagem neonatal é bem desenvolvida, a FC é identificada em 1:3000 nascidos vivos (MASSIE et al., 2012). Nos Estados Unidos, onde grandes variações étnicas são observadas (KOSOROK; WEI; FARREL, 1996; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009), a incidência geral estimada é de 1:3500 nascidos vivos (FARREL et al., 2008).

Na América Latina, a incidência da FC é de difícil quantificação em razão da ausência de registros e de programas de triagem neonatal na maioria dos países, além da alta miscigenação étnica populacional (SCOTET; L'HOSTIS; FÉREC, 2020). No Brasil, em estimativa feita por Raskin e colaboradores (2008), com base nos dados de cinco estados (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais), a incidência observada foi de 1:7576 nascidos vivos, com uma considerável variação entre os estados analisados.

ETIOLOGIA

A etiologia principal da fibrose cística está associada a variantes patogênicas no gene *CFTR* (DAVIS; DRUMM; KONSTAN, 1996). Segundo o *Cystic Fibrosis Mutation Database*, mais de 2100 variantes já foram descritas para o gene *CFTR* e 360 delas são consideradas patogênicas (*CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION DATABASE*, 2021). As variantes patogênicas que levam ao desenvolvimento da FC são comumente classificadas em seis classes, de acordo com os seus efeitos sobre a síntese, o transporte e a funcionalidade proteica (MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016).

As variantes patogênicas das classes I a III por, geralmente, afetarem a tradução ou o transporte da proteína *CFTR* até a membrana plasmática são aquelas que causam um fenótipo clínico mais grave. As variantes incluídas entre as classes IV a VI, por outro lado, acarretam manifestações clínicas mais moderadas, já que seus efeitos afetam apenas a funcionalidade e a estabilidade do polipeptídeo na membrana plasmática (MARSON, 2018).

FISIOPATOLOGIA

A disfunção da proteína *CFTR* diminui a permeabilidade aos íons Cl^- e HCO_3^- e traz dificuldades ao transporte e à secreção desses ânions, aumentando as suas respectivas concentrações na membrana apical das células epiteliais (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011; KUNZELMANN; SCHREIBER; HADORN, 2017). Ainda segundo esses autores, cada órgão que depende da *CFTR* expressa essa disfunção de maneiras diferentes, de acordo com a sensibilidade de cada um deles ao *déficit* funcional.

No epitélio das glândulas sudoríparas, a *CFTR* defeituosa impede a maior parte da reabsorção dos íons Cl^- para a área intersticial, aumentando a concentração destes

ânions no lúmen glandular (ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005). Como consequência, os canais transportadores de íons de sódio (Na^+), numa tentativa de equilibrar as concentrações iônicas, diminuem o fluxo desses cátions para o espaço intersticial, o que eleva o conteúdo de sal dentro do lúmen glandular (ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005). O resultado desse fenômeno é a excreção de um tipo de suor marcado pelo alto teor de cloreto de sódio, o qual se torna uma característica essencial a ser avaliada em testes diagnósticos da doença.

No epitélio respiratório, por sua vez, a ausência ou uma CFTR defeituosa impede o efluxo dos íons Cl^- para o meio extracelular, o que leva ao aumento do influxo dos íons Na^+ e da água para o meio intracelular. Esse desequilíbrio iônico e osmótico acarreta a depleção do líquido que lubrifica e hidrata as vias aéreas (ASL), tornando o muco produzido mais viscoso, o que dificulta a sua expectoração através da atividade ciliar e obstrui as vias aéreas (AMARAL, 2015). Esse acúmulo de muco forma um ambiente propício para a proliferação de microrganismos, levando a um ciclo de infecção e inflamação que, quando não tratado, degrada o epitélio respiratório e causa a sua disfunção (AMARAL, 2015). Além disso, o *déficit* na secreção de HCO_3^- para o meio extracelular parece contribuir para a colonização por patógenos, uma vez que níveis menores desse ânion leva à acidificação do ASL (MASSIP-COPIZ; SANTA-COLOMA, 2018).

Fiorottoe Strazzabosco (2019) propuseram um modelo para explicar o desenvolvimento da doença hepática associada à fibrose cística (CFLD). Nessa descrição, a disfunção da CFTR, associada à liberação de produtos da microbiota intestinal para o fígado, explica o desenvolvimento da CFLD. No intestino, a ausência da CFTR promove a mudança da microbiota e o aumento da permeabilidade do epitélio, o qual se torna mais permissivo para a translocação de produtos bacterianos para o fígado. Nos colangiócitos hepáticos, a ausência da proteína CFTR leva à ativação persistente de tirosinas quinases da família SRC, as quais dirigem uma produção anormal de citocinas pró-inflamatórias, mediadas pelo receptor do tipo Toll4 (TLR4), em resposta às endotoxinas liberadas pelas bactérias intestinais. Esse ambiente inflamatório altera as funções do citoesqueleto e das junções comunicantes do epitélio da vesícula biliar, impedindo que ele funcione como uma barreira, o que promove a difusão retrógrada da bile e o consequente dano tecidual.

O gene *CFTR* é fortemente expresso no epitélio do trato gastrointestinal (GELFOND; BOROWITZ, 2013; STRONG et al., 1994). É observado um gradiente de expressão que aumenta no sentido proximal-distal e ao longo do eixo cripta-vilosidade, com altos níveis do RNA mensageiro (mRNA) do *CFTR* no duodeno, inclusive nas glândulas de Brunner, e uma redução distal dos níveis dessa molécula nas regiões próximas ao íleo (DE LISLE; BOROWITZ, 2013). Segundo estes últimos autores, a localização da expressão do *CFTR* no intestino reflete a necessidade do HCO_3^- e da secreção de fluidos. O HCO_3^- secretado nas regiões proximais do intestino consegue neutralizar o ácido gástrico proveniente do

conteúdo estomacal. Essa neutralização é necessária para a atividade das enzimas digestivas secretadas pelo pâncreas exócrino e para a solubilidade dos sais biliares liberados pelo trato biliar. Quando a proteína CFTR está ausente ou atua deficientemente, o ácido gástrico não é neutralizado de forma apropriada e, dessa forma, há o enfraquecimento da função digestiva no intestino. Esse fenômeno, associado à redução da hidratação do conteúdo intestinal, promove uma série de complicações no trato gastrointestinal dos pacientes com FC (DE LISLE; BOROWITZ, 2013).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome clínica relacionada à diminuição ou perda da função da CFTR é multissistêmica e apresenta-se através de um conjunto amplo de manifestações (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011). No sistema respiratório, o acometimento das vias aéreas é progressivo e de intensidade variável (REIS; DAMASCENO, 1998). São observadas doença pulmonar e sinusal crônica, com períodos de exacerbação que se caracterizam pela presença de sinusites, bronquites, pneumonias de repetição e bronquiectasias (REIS; DAMASCENO, 1998; BRASIL, 2015). A doença pulmonar é a principal causa da morbimortalidade da FC (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011).

A expressão do fenótipo da doença pulmonar na FC é altamente variável, mesmo em indivíduos com o mesmo genótipo do *CFTR*. Esta variação é fortemente influenciada por fatores ambientais (exposição ao tabaco, infecções bacterianas, *status* socioeconômico e nutricional) (DRUMM; WEILER, 2013). Além disso, o efeito de variantes genéticas não relacionadas ao gene *CFTR* também tem sido estimado. O estudo de Vanscoy e colaboradores (2007), ao comparar a similaridade do fenótipo pulmonar de irmãos gêmeos mono e dizigóticos, observou uma concordância fenotípica maior nos gêmeos monozigóticos. A similaridade da função pulmonar entre os gêmeos dizigóticos foi equivalente àquela observada entre os sujeitos com FC sem relações familiares. Os autores supracitados estimaram que fatores genéticos não relacionados ao gene *CFTR* responderam por 50 a 80% da variabilidade fenotípica observada em indivíduos com o mesmo genótipo para o *CFTR* (homozigotos para a variante patogênica F508del).

No trato gastrointestinal e anexos, o íleo meconial é uma forma de apresentação clínica precoce, apresenta-se na fase neonatal e é caracterizado pela dificuldade de eliminação do mecônio, acompanhado por sinais de obstrução intestinal e distensão abdominal (REIS; DAMASCENO, 1998). Segundo Dupuis e colaboradores (2016), a associação entre o fenótipo do íleo meconial e o genótipo do *CFTR* parece predominar para variantes patogênicas específicas das classes I e II. Esses autores ressaltam, entretanto, que fatores ambientais (exposição pré-natal a drogas) e polimorfismos em determinados genes (*SLC6A14*, *SLC9A3* e *SLC26A9*) podem estar associados e, assim, modificar a susceptibilidade ao íleo meconial.

Segundo Reis e Damasceno (1998), a insuficiência pancreática exócrina é a manifestação clínica mais comum e importante associada ao aparelho digestivo dos sujeitos com FC. Os sinais clássicos associados a essa manifestação clínica incluem a esteatorreia e a perda calórica associada à desnutrição e à má absorção (SINGH; SCHWARZENBERG, 2017). A insuficiência pancreática exócrina correlaciona-se, de forma muito próxima, com as variantes patogênicas do *CFTR*. Indivíduos com duas variantes patogênicas que levam à ausência de função do polipeptídeo (das classes I a III) tendem a apresentar insuficiência pancreática precoce, frequentemente ao nascimento, enquanto aqueles com duas variantes com função residual da proteína (das classes IV a VI) ou com uma combinação dos dois tipos, geralmente apresentam suficiência pancreática ao nascimento (HEGYI et al., 2016).

Quanto às manifestações clínicas do aparelho hepatobiliar, a CFLD usualmente desenvolve-se antes ou durante a adolescência e é, habitualmente, caracterizada por um curso clínico lento, porém progressivo (COLOMBO; CROSIGNANI; BATTEZZATI, 1999). As manifestações clínicas associadas à CFLD incluem elevação assintomática de enzimas hepáticas no sangue, hepatomegalia, esteatose hepática, cirrose biliar focal, cirrose biliar multilobular, colelitíase e colecistite (DIWAKAR; PEARSON; BEATH, 2001). Segundo Kobelska-Dubiel e colaboradores (2014), é estabelecido que as alterações no sistema hepatobiliar ocorrem apenas em indivíduos com fibrose cística causada por variantes patogênicas graves do gene *CFTR* das classes I e II. Entretanto, para esses autores, não está claro o motivo de apenas um pequeno número de indivíduos, com variantes graves, apresentar a CFLD. Fatores como idade ao diagnóstico, sexo, presença de íleo meconial e a insuficiência do pâncreas exócrino parecem influenciar esse fenômeno (LINDBLAD; GLAUMANN; STRANDVIK, 1999). Além disso, outros fatores genéticos não relacionados ao *CFTR*, como polimorfismos no gene *SERPINA1*, podem estar associados ao risco de desenvolvimento da CFLD (BOELLE et al., 2019).

GENES MODIFICADORES NA FIBROSE CÍSTICA

GENE *SERPINA1*

O gene *SERPINA 1* está localizado no braço longo do cromossomo 14, na região 14q31-32.3, e codifica a glicoproteína alfa-1 antitripsina (AAT) (MILGER et al., 2015). A AAT faz parte da superfamília dos inibidores de proteases serinas e tem como principal função inibir uma série de enzimas, principalmente a elastase neutrofílica, e, assim, proteger os tecidos do dano proteolítico gerado por processos inflamatórios (CAMELIER et al., 2008). Esta proteína é sintetizada naturalmente no fígado, antes de

ser direcionada para a circulação (ZUO et al., 2016). Entretanto, polimorfismos no gene *SERPINA1* levam à uma polimerização inadequada da proteína ATT, a qual se acumula no lúmen do retículo endoplasmático dos hepatócitos (LOMAS et al., 1992). O acúmulo de ATT nos hepatócitos pode levar ao desenvolvimento de cirrose, fibrose e, em casos mais graves, carcinoma hepatocelular (CAMELIER et al., 2008). Em estudos de associação realizados com sujeitos da França e América do Norte, o alelo Z (rs28929474) do gene *SERPINA1* foi associado ao aumento do risco para o desenvolvimento da CFLD (BARTLETT et al., 2009; BOELLE et al., 2019).

GENE *SLC6A14*

O gene *SLC6A14* (*Solute Carrier Family 6 Member 14*), está localizado no cromossomo X, na região Xq23, e expressa a proteína conhecida como membro 14 da família 6 dos transportadores de soluto, a qual utiliza a energia proveniente do gradiente dos íons de sódio e cloro para concentrar todos os aminoácidos neutros e dois aminoácidos catiônicos (lisina e arginina) no citoplasma de diversos tipos celulares (RUFFIN et al., 2020). O estudo de associação ampla do genoma (GWAS) realizado por Sun e colaboradores (2012) evidenciou a associação entre os polimorfismos rs3788766 e rs5905283 do gene *SLC6A14* e o risco diferenciado para o íleo meconial. Li e colaboradores (2014), por sua vez, identificaram um efeito pleiotrópico do alelo de risco rs3788766*T sobre o íleo meconial, a doença pulmonar e a idade da primeira infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

No Brasil, dois estudos foram realizados com indivíduos de um centro de referência do estado de São Paulo. No primeiro, foi observada a relação do alelo rs3788766*T com o aumento do risco para infecção pulmonar por *P. aeruginosa*, perda da função pulmonar e início precoce dos sintomas pulmonares em pacientes portadores de variantes patogênicas das classes I, II e III (PEREIRA et al., 2017). No segundo trabalho, foi observado que a interação entre os polimorfismos rs3788766 (*SLC6A14*), rs7512462 (*SLC26A9*), rs17235416 (*SLC11A1*), rs17563161 (*SLC9A3*) e variantes patogênicas do *CFTR* parece influenciar um conjunto de sintomas digestivos (PEREIRA et al., 2018).

Quanto à influência da proteína *SLC6A14* na fisiopatologia da doença pulmonar, é sugerido que essa proteína, ao funcionar como um transportador de aminoácidos, é expressa e ativada rapidamente durante a infecção, para diminuir a quantidade de aminoácidos disponíveis no líquido da superfície das vias aéreas, através do transporte e da concentração dessas moléculas no citoplasma das células epiteliais, o que resulta na diminuição da colonização bacteriana sobre a superfície epitelial (GALIETTA et al., 1998; DI PAOLA et al., 2017).

A proteína *SLC6A14* pode interferir indiretamente na fisiopatologia da doença pulmonar, através da sua influência sobre a atividade da proteína *CFTR*. Ahmadi

e colaboradores (2019) afirmam que o transporte de arginina através da SLC6A14 aumenta o efluxo do cloreto através da CFTR mutante (F508del-CFTR) na superfície das vias aéreas, estando a CFTR estimulada ou não pelo corretor Lumacaftor. Também foi observado que esse aumento da função da CFTR induz o aumento do nível do líquido das vias aéreas e que a potenciação ocorre pela via de sinalização do óxido nítrico (NO). Os autores supracitados sugerem que a ativação da SLC6A14 pode ser considerada uma terapia complementar à correção e potenciação do CFTR nos sujeitos com FC.

GENE SLC26A9

O gene *SLC26A9* está localizado no braço longo do cromossomo 1, na posição 1q32.1 e é constituído por 30,425 pares de bases e 21 éxons (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2020). Ele codifica uma proteína homônima, cuja isoforma canônica é formada por 791 resíduos de aminoácidos e cuja estrutura, bem conservada dentro da família de transportadores aniônicos SL26, é formada por dois domínios: um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático, denominado *STAS* (*Sulphate Transporter and Anti-sigma Factor Antagonist*) (GEERTSMA et al., 2015).

O transportador SLC26A9 está localizado no epitélio dos pulmões, estômago, intestino e pâncreas (LOHI et al., 2003; CHANG et al., 2009; LIU et al., 2015). Nesses órgãos, o membro A9 pode atuar como um permutador de íons $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, como um canal de Cl^- ou um cotransportador de Na^+ (CHANG et al., 2009) e contribuir, por exemplo, para a depuração das vias aéreas e a produção do ácido gástrico (WALTER et al., 2019). Todavia, a contribuição do SLC26A9 para a produção do bicarbonato epitelial e para o transporte de sódio não é bem compreendida e é possível que o modo de transporte seja dependente da célula e do tecido onde o canal esteja localizado (BALÁZS; MALL, 2018).

Muitos membros da família SLC26 são coexpressos com a proteína CFTR em epitélios de todo o corpo, inclusive naqueles que constituem órgãos acometidos na fibrose cística (KHOURI; TOURÉ, 2014). Nesse sentido, o estudo de Bertrand e colaboradores (2009), realizado com linhagens de células HEK 293, evidenciou a formação de um complexo SLC26A9/CFTR e mostrou que a coexpressão desses transportadores parece aperfeiçoar o transporte de cloreto, quando estimulado por fosfocolina, sugerindo um mecanismo de interação regulatória recíproca.

Diante das evidências que corroboram a interação entre as proteínas SLC26A9 e CFTR, inúmeros trabalhos têm investigado os efeitos de polimorfismos no gene *SLC26A9* sobre as comorbidades associadas à fibrose cística e a resposta ao tratamento. O estudo de Li e colaboradores (2014) evidenciou o efeito pleiotrópico do *SCL26A9* em manifestações associadas a um mesmo órgão, o pâncreas. O alelo T do polimorfismo

rs7512462 foi associado tanto ao risco de desenvolvimento do íleo meconial quanto ao dano pancreático associado aos níveis da tripsina imunorreativa (IRT) ao nascimento. Como limitação do estudo, os autores destacaram o número restrito de sujeitos incluídos com medidas de IRT disponíveis.

No trabalho de Miller e colaboradores (2015), o alelo de risco (T) do polimorfismo rs7512462 foi associado à doença pancreática exócrina pré-natal, em recém-nascidos de dois estados norte-americanos, Colorado e Wisconsin. A associação foi observada tanto na análise isolada da população de cada estado quanto na avaliação combinada das duas populações. A mesma relação foi observada no grupo de indivíduos homozigotos para a variante patogênica F508del.

Por outro lado, Lame colaboradores (2020) demonstraram que um conjunto de polimorfismos no gene *SLC26A9* formou um haplótipo de baixo risco para a diabetes relacionadas à FC (CFRD). Este haplótipo foi associado ao aumento da expressão proteica nas linhas celulares PANC-1 e CFPAC-1. A partir disso, os autores concluíram que a adoção de estratégias que aumentem a expressão da proteína *SLC26A9* nos ductos pancreáticos de pacientes com FC pode ocasionar o atraso do início dos sintomas associados à CFRD.

Quanto a influência do gene *SCL6A29* na resposta ao tratamento, Corvol e colaboradores (2018) observaram que sete polimorfismos deste gene foram associados à resposta pulmonar ao tratamento com o fármaco Ivacaftor ao longo de um ano, a qual foi medida através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), em indivíduos com FC insuficientes pancreáticos e portadores de variantes patogênicas que alteram o *gating* do CFTR.

O genótipo CC do polimorfismo rs7512462 foi associado à redução do VEF1 em 7,7%, nos indivíduos portadores de pelo menos um alelo com a variante G551D. Os autores sugerem que as variantes supracitadas impactam as interações *SLC26A9*-CFTR-G551D, o que pode alterar o tráfego intracelular ou a ativação do CFTR-G551D e afetar a resposta ao Ivacaftor.

No Brasil, o estudo de Kmit e colaboradores (2019), que incluiu indivíduos com FC de um centro de referência do estado de São Paulo, investigou a resposta funcional do CFTR de células epiteliais nasais extraídas de sujeitos homozigotos para a variante patogênica F508del e com três diferentes genótipos para o polimorfismo rs7512462 do gene *SCL26A9* (TT, CT, CC), quando expostas a diferentes combinações farmacológicas. Os autores observaram que a função basal do CFTR foi maior em células de indivíduos portadores do alelo C do polimorfismo rs7512462 (CT ou CC) e que foram expostas a uma combinação de dois moduladores: VX-770 (Ivacaftor) + VX-809 (Lumacaftor).

O Quadro 1 apresenta uma síntese das associações entre os polimorfismos dos genes modificadores aqui analisados e as manifestações clínicas da FC.

Quadro 1 – Associações entre os polimorfismos dos genes *SERPINA1*, *SLC6A14* e *SLC26A9* e as manifestações clínicas da FC

| Gene | Polimorfismo (s) | Alelo | Associação com a FC | Referência (s) |
|-----------------|---------------------------------------|-------|---|---|
| <i>SERPINA1</i> | rs28929474 | Z | Fator de risco para a CFLD. | BARLETT et al., 2009 BOELLE et al., 2019 |
| <i>SLC6A14</i> | rs3788766 | T | Efeito pleiotrópico sobre o íleo meconial, a doença pulmonar e a idade da primeira infecção por <i>P. aeruginosa</i> . | LI et al., 2014 |
| <i>SLC6A14</i> | rs3788766 | T | Fator de risco para a infecção pulmonar por <i>P. aeruginosa</i> , perda da função pulmonar e o início precoce dos sintomas pulmonares. | PEREIRA et al., 2017 |
| <i>SLC6A14</i> | rs3788766 | T | Influência sobre um conjunto de sintomas digestivos. ^a | PEREIRA et al., 2018 |
| <i>SLC6A14</i> | rs5905283 | C | Risco diferenciado para o íleo meconial. | SUN et al., 2012 |
| <i>SLC26A9</i> | rs7512462 | T | Risco de desenvolvimento do íleo meconial e de dano pancreático associado aos níveis de IRT no nascimento. | LI et al., 2014 |
| <i>SLC26A9</i> | rs7512462 | T | Doença pancreática exócrina pré-natal. | Miller et al., 2015 |
| <i>SLC26A9</i> | Haplótipo de baixo risco ^b | - | Fator protetivo para CFRD | LAM et al., 2020 |
| <i>SLC26A9</i> | rs7512462 | C | Redução de VEF1 em resposta ao Ivacaftor. | CORVOL et al., 2018 |
| <i>SLC26A9</i> | rs7512462 | C | Aumento da função basal do CFTR em resposta à combinação Ivacaftor + Lumacaftor. | KMIT et al. 2019 |

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: a- Em interação com os polimorfismos rs7512462 (*SLC26A9*), rs17235416 (*SLC11A1*), rs17563161 (*SLC9A3*) e variantes patogênicas do *CFTR*.

b- Formado pelos alelos rs7512462*G, rs2036100*C, rs1874361*G, rs7555534*A, rs61814953*G, rs7415921*A, rs1342063*A, rs1342064*G, rs4951271*C, rs4077468*C, rs4077469*A, rs7419153*C.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FC é uma doença complexa e as suas manifestações clínicas podem ser influenciadas por diversos agentes ambientais e genéticos. O estabelecimento da relação genótipo-fenótipo, com algumas exceções, não pode considerar apenas o gene *CFTR*. Os três genes modificadores tratados neste estudo parecem, de fato, estar associados à modulação de

uma série de manifestações clínicas, associadas aos sistemas respiratório e digestório dos sujeitos com FC. Dessa forma, faz-se necessário o aprofundamento dos estudos moleculares, de bioinformática e funcionais sobre esses genes e as suas respectivas proteínas.

Esses estudos serão de fundamental importância para que num futuro próximo, seja possível estabelecer um prognóstico mais preciso para cada indivíduo assistido, a partir não apenas do diagnóstico genético relacionado ao *CFTR*, mas também daquele associado aos genes modificadores. Além disso, novos alvos farmacológicos podem ser estabelecidos e novos medicamentos podem ser incluídos no planejamento terapêutico dos profissionais de saúde que manejam sujeitos com FC. Essa inclusão pode ajudar a aperfeiçoar o tratamento, suavizar a gravidade da doença e melhorar a qualidade de vida das pessoas assistidas.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, S. *et al.* SLC6A14, an amino acid transporter, modifies the primary CF defect in fluid secretion. *Elife*, v. 7, p. e37963, 2018.
- AMARAL, M. D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Journal of Internal Medicine*, v. 277, n. 2, p. 155-166, 2015.
- BALÁZS, A.; MALL, M. A. Role of the SLC26A9 chloride channel as disease modifier and potential therapeutic target in cystic fibrosis. *Frontiers in pharmacology*, v. 9, p. 1112, 2018.
- BARTLETT, J. R. *et al.* Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*, v. 302, n. 10, p. 1076-1083, 2009.
- BERTRAND, C. A. *et al.* SLC26A9 is a constitutively active, CFTR-regulated anion conductance in human bronchial epithelia. *Journal of General Physiology*, v. 133, n. 4, p. 421-438, 2009.
- BOËLLE, P. *et al.* SERPINA1 Z allele is associated with cystic fibrosis liver disease. *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 9, p. 2151-2155, 2019.
- BRASIL. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Fibrose cística para pacientes e os seus cuidadores. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Fibrose-Cistica-Cartilha-Digital.pdf>. Acesso em: 8 out. 2020.
- CABELLO, Giselda. Avanços da genética na fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, n. 4, 2011.
- CAMELIER, A. A. *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, p. 514-527, 2008.
- CASTELLANI, C. *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 7, n. 3, p. 179-196, 2008.
- CHANG, M. H. *et al.* Slc26a9—anion exchanger, channel and Na⁺ transporter. *Journal of Membrane Biology*, v. 228, n. 3, p. 125-140, 2009.
- COLOMBO, C., CROSIGNANI, A.; BATTEZZATI, P. M. Liver involvement in cystic fibrosis. *Journal of Hepatology*, v. 31, n. 5, p. 946-954, 1999.

- CORVOL, H. *et al.* SLC26A9 gene is associated with lung function response to ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 828, 2018.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. Know your CFTR mutation infographic. 2021. Disponível em: <https://www.cff.org/Research/Developing-New-Treatments/CFTR-Modulator-Types/>. Acesso em: 7 out. 2021.
- DALCIN, P. T. R.; ABREU E SILVA, A. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v. 34, n. 2, p. 107-1017, 2008.
- DAMASCENO, N.; REIS, F. J. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. v. 74, n. 7, p. S76-S94, 1998.
- DAVIS, P. B.; DRUMM, M.; KONSTAN, M. W. Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. v. 154, n. 5, p. 1229-1256, 1996.
- DE BOECK, K.; AMARAL, M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 4, n. 8, p. 662-674, 2016.
- DE LISLE, R. C.; BOROWITZ, D. The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 3, n. 9, p. a009753, 2013.
- DI PAOLA, M. *et al.* SLC6A14 is a genetic modifier of cystic fibrosis that regulates *Pseudomonas aeruginosa* attachment to human bronchial epithelial cells. *MBio*, v. 8, n. 6, p. 02073-17, 2017.
- DIWAKAR, V.; PEARSON, L.; BEATH, S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 2, n. 4, p. 340-349, 2001.
- DRUMM, M. L.; WEILER, C. A. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Frontiers in Pharmacology*, v. 4, p. 40, 2013.
- DUPUIS, A. *et al.* Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genetics in Medicine*, v. 18, n. 4, p. 333-340, 2016.
- FARREL, P. M. *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics*, v. 153, n. 2, p. S4-S14, 2008.
- FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, n. 4, 2011.
- FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; DA COSTA, C. H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, n. 4, 2011.
- FIOROTTO, R.; STRAZZABOSCO, M. Pathophysiology of cystic fibrosis liver disease: a channelopathy leading to alterations in innate immunity and in microbiota. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, v. 8, n. 2, p. 197-207, 2019.
- GALIETTA, L. J. V. *et al.* An electrogenic amino acid transporter in the apical membrane of cultured human bronchial epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 275, n. 5, p. L917-L923, 1998.
- GELFOND, D.; BOROWITZ, D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 11, n. 4, p. 333-342, 2013.
- GEERTSMA, E. R. *et al.* Structure of a prokaryotic fumarate transporter reveals the architecture of the SLC26 family. *Nature Structural & Molecular Biology*, v. 22, n. 10, p. 803-808, 2015.

- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. *The Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry*. São Paulo, SP, 2018. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf. Acesso em: 1 set. 2021.
- HEGYI, P. *et al.* CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, v. 170, p. 37-66, 2016.
- HOULSTON, R. S.; TOMLINSON, I. P. M. Modifier genes in humans: strategies for identification. *European Journal of Human Genetics*, v. 6, n. 1, 1998.
- KHOURI, E.; TOURÉ, A. Functional interaction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with members of the SLC26 family of anion transporters (SLC26A8 and SLC26A9): physiological and pathophysiological relevance. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 52, p. 58-67, 2014.
- KLEIZEN, B.; BRAAKMAN, I.; DE JONGE, H. R. Regulated trafficking of the CFTR chloride channel. *European Journal of Cell Biology*, v. 79, n. 8, p. 544-556, 2000.
- KMIT, A. *et al.* Extent of rescue of F508del-CFTR function by VX-809 and VX-770 in human nasal epithelial cells correlates with SNP rs7512462 in SLC26A9 gene in F508del/F508del Cystic Fibrosis patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1865, n. 6, p. 1323-1331, 2019.
- KRASNOV, K. V. *et al.* Functional studies of rare missense mutations in CFTR facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Human Mutation*, v. 29, n. 11, p. 1364, 2008.
- KOBELSKA-DUBIEL, N.; KLINCEWICZ, B.; CICHY, W. Liver disease in cystic fibrosis. *Przegląd Gastroenterologiczny*, v. 9, n. 3, p. 136-141, 2014.
- KOSOROK, M. R.; WEI, W.; FARRELL, P. M. The incidence of cystic fibrosis. *Statistics in Medicine*, v. 15, n. 5, p. 449-462, 1996.
- KUNZELMANN, K.; SCHREIBER, R.; HADORN, H. B. Bicarbonate in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 16, n. 6, p. 653-662, 2017.
- LAM, A. N. *et al.* Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 1, p. 272-286, 2020.
- LI, W. *et al.* Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Human Genetics*, v. 133, n. 2, p. 151-161, 2014.
- LINDBLAD, A.; GLAUMANN, H.; STRANDVIK, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*, v. 30, n. 5, p. 1151-1158, 1999.
- LIU, X. *et al.* Loss of Slc26a9 anion transporter alters intestinal electrolyte and HCO₃ transport and reduces survival in CFTR-deficient mice. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, v. 467, n. 6, p. 1261-1275, 2015.
- LOHI, H. *et al.* Isoforms of SLC26A6 mediate anion transport and have functional PDZ interaction domains. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 284, n. 3, p. C769-679, 2003.
- LOMAS, D. A. *et al.* The mechanism of Z α 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. v. 357, n. 6379, p. 605-607, 1992.

- MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 4, n. 8, p. e37-e38, 2016.
- MARSON, F. A. L. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v. 24, n. 3, p. 296-308, 2018.
- MASSIE, R. H. *et al.* Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Medical Journal of Australia*, v. 196, n. 1, p. 67-70, 2012.
- MASSIP-COPIZ, M. M.; SANTA-COLOMA, T. A. Extracellular pH and lung infections in cystic fibrosis. *European Journal of Cell Biology*, v. 97, n. 6, p. 402-410, 2018.
- MENG, X. *et al.* The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 1, p. 23-38, 2017.
- MERLO, C. A.; BOYLE, M. P. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 141, n. 4, p. 237-241, 2003.
- MILGER, K. *et al.* Identification of a novel SERPINA-1 mutation causing alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with severe bronchiectasis and pulmonary embolism. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, v. 10, p. 891-897, 2015.
- MILLER, M. R. *et al.* Variants in solute carrier SLC26A9 modify prenatal exocrine pancreatic damage in cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, v. 166, n. 5, p. 1152-1157. e6, 2015.
- NCBI. Gene *SLC26A9*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/115019>. Acesso em: 27 abr. 2020.
- O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. *The Lancet*, v. 373, n. 9678, p. 1891-904, 2009.
- PEREIRA, S. V. N. *et al.* Association of clinical severity of cystic fibrosis with variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1 and SLC9A3). *Gene*, v. 629, p. 117-126, 2017.
- PEREIRA, S. V. N. *et al.* Interaction among variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1, and SLC9A3) and CFTR mutations with clinical markers of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 53, n. 7, p. 888-900, 2018.
- RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.
- REIS, F. J. C.; DAMACENO, N. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. v. 74, n. Supl 1, p. S76-S94, 1998.
- ROSA, F. R. *et al.* Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Revista de Nutrição*, v. 21, p. 725-737, 2008.
- ROWE, M. D. S. M.; MILLER, S. B. S.; SORSCHER, M. DCysticFibrosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 19, p. 1992-2001, 2005.
- RUFFIN, M. *et al.* Update on SLC6A14 in lung and gastrointestinal physiology and physiopathology: focus on cystic fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 77, n. 17, p. 3311-3323, 2020.

- SCOTET, V.; GUTIERREZ, H.; FARRELL, P. M. Newborn screening for CF across the globe—where is it worthwhile?. *International Journal of Neonatal Screening*, v. 6, n. 1, p. 18, 2020.
- SCOTET, V.; L'HOSTIS, C.; FÉREC, C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*, v. 11, n. 6, p. 589, 2020.
- SINGH, V. K.; SCHWARZENBERG, S. J. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 16, p. S70-S78, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. *Fibrose Cística: veja como é o diagnóstico e o tratamento*. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/publico-geral/fibrose-cistica-diagnostico-tratamento/> Acesso em: 7 out. 2020.
- SOUTHERN, K. W. *et al.* A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 6, n. 1, p. 57-65, 2007.
- STRONG, T.V. *et al.* Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 93, n. 1, p. 347-354, 1994.
- SUN, L. *et al.* Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. *Nature genetics*, v. 44, n. 5, p. 562-569, 2012.
- VANSCOY, L. L. *et al.* Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 175, n. 10, p. 1036-1043, 2007.
- WALTER, J. D.; SAWICKA, M.; DUTZLER, R. Cryo-EM structures and functional characterization of murine Slc26a9 reveal mechanism of uncoupled chloride transport. *Elife*, v. 8, 2019.
- YANKASKAS, J. R. *et al.* Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*, v. 125, n. 1, p. 1S-39S, 2004.
- ZIELENSKI, J. *et al.* Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*, v. 10, n. 1, p. 214-228, 1991.
- ZUO, L. *et al.* Historical role of alpha-1-antitrypsin deficiency in respiratory and hepatic complications. *Gene*, 2016, v. 589, n. 2, p. 118-122., 2016.



Gansos na lagoa

*Original pintado
com a boca por
Anatoli N. Goluschko*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

PSICOTERAPIA ON-LINE PARA TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO NA PANDEMIA

Érica Panzani Duran
Irismar Reis de Oliveira

CONSIDERAÇÃO PRELIMINARES

Segundo o *Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais*, em sua 5ª edição (DSM-5 - ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA, 2013), os indivíduos que desenvolvem o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) apresentam as seguintes características: sintomas intrusivos (memórias intrusivas e recorrentes do trauma, sonhos recorrentes e reações dissociativas como flashbacks); sintomas de evitação (evitação de lembranças e situações que lembrem o trauma), alterações de humor e cognições específicas (incapacidade de recordar aspectos do trauma, cognições distorcidas quanto às causas ou consequências do trauma, crenças persistentes ou exageradas quanto a si mesmo, aos outros ou ao mundo, estado emocional negativo persistente, redução de interesse e participação em atividades relevantes, sensação de distanciamento e afastamento de outras pessoas, incapacidade persistente de sentir emoções positivas); excitabilidade aumentada (irritabilidade ou surtos de raiva, comportamento autodestrutivo, hipervigilância, resposta de sobressalto exagerada, dificuldade de concentração, insônia). Estes sintomas devem ocorrer por pelo menos durante um mês, produzindo sofrimento significativo e prejuízo funcional.

Com referência às consequências do COVID-19, as características são: suspeitada pessoa ou algum ente querido estar doente, perceber que todas as áreas da vida foram afetadas, perder uma pessoa próxima, cognições negativas sobre o significado da vida e o próprio afastamento social estavam associadas a maiores sintomas de TEPT. Um maior número de áreas afetadas e uma perspectiva negativa do afastamento social explicam uma maior quantidade de sintomas dessa psicopatologia (ARREDONDO; CAPARRÓS, 2021; LIU et al., 2020).

As taxas de prevalência de TEPT em estudos epidemiológicos são de 3,8% até 8,3% na população em geral (GOLDSTEIN et al., 2016), enquanto em profissões específicas, como médicos e enfermeiros que trabalham em emergências, essa prevalência varia de 14,8% a 83% (HOSSEININEJAD et al., 2019; DELUCIA, 2016; MEALER et al., 2009). Desde dezembro de 2019, a pandemia foi amplamente reconhecida como um evento traumático grave que impõe ameaças não apenas por causa de preocupação física, mas também por causa do sofrimento psicológico de pacientes infectados e profissionais da linha de frente onde a prevalência de desenvolver TEPT após pegar a doença foi de 32,2% (ROGER et al., 2020; WEI et al., 2020).

Espera-se que a demanda por cuidados na saúde mental aumente cada vez mais quanto às sequelas físicas, emocionais, sociais e funcionais, pois as consequências da pandemia trouxeram níveis de ansiedade, estresse, luto e depressão, tanto por causas diretas, quanto por meio de influência das consequências do caos social e econômico que está ocorrendo nos níveis individual e social. Quando ocorre um evento imprevisível, com mudanças robustas e repentinas, o impacto nos cuidados de saúde mental se volta para prevenção. O tratamento e cuidados, principalmente quanto às novas necessidades, assim como nas regulamentações de atendimentos *on-line*. Também é preciso considerar o papel dos processos psicológicos do medo, que podem causar mais danos além da pandemia (WIND et al., 2020).

Nesse contexto, é pertinente questionar sobre quais intervenções psicoterapêuticas poderiam ser eficazes para as pessoas que apresentarem o diagnóstico de TEPT, além do fato de ser realizado na modalidade *on-line*, o que facilitaria a disponibilidade imediata de atenção à saúde mental, independente da região geográfica do país.

Dentre as psicoterapias existentes, a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) tem recebido muita atenção nas últimas décadas, por se sobressair no tratamento de diversos transtornos mentais. Os tratamentos mais empiricamente validados são aqueles que atuam na reestruturação cognitiva e na exposição gradual aos estímulos ansiogênicos (KAR, 2011).

Após a vivência de eventos traumáticos, há um aumento de crenças negativas em relação a si mesmo, ao mundo e ao outro. A ideia central é que esses eventos interferem diretamente nas crenças nucleares (CN) dos indivíduos. Em estudos comparativos entre indivíduos que desenvolveram ou não o TEPT, há evidências que ocorrem alterações significativas nesses sistemas de crenças (FOA et al., 1999).

Segundo Young, Klosko e Weishaar (2008), as abordagens iniciais da TCC tinham como foco de trabalho as estruturas mais superficiais da cognição e alguns pacientes com problemas mais complexos ou com transtornos de personalidade que não respondiam de forma satisfatória aos tratamentos. Aaron Beck desenvolveu a Terapia Cognitiva com foco na modificação de CN, assim como outras TCC foram desenvolvidas para lidar com cognições mais profundas e estruturantes, chegando aos esquemas cognitivos,

isto é, ao conjunto de CN, geralmente de conteúdo negativo, que influencia e mantém os sintomas psicopatológicos (BAMBER; MCMAHON, 2008).

Dessa forma, no cenário atual, é necessário embasar futuras intervenções terapêuticas *on-line* (e-health), com o foco na obtenção de melhores resultados nos tratamentos psicoterápicos, sobretudo em contextos de psicopatologias graves, limitantes, e nos cenários de desastres naturais e pandemias, que eventualmente ocorrem no Brasil e no mundo, impactando a saúde em vários níveis.

INCLUSÃO DA TECNOLOGIA DE COMUNICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE PÓS-PANDEMIA

A saúde mental após a pandemia está diretamente relacionada à confiança nas ações governamentais para enfrentar a situação, níveis subjetivos de informações, solidão, preocupação, luto, insônia, estresse, menor interação interpessoal está relacionado diretamente ao aumento do medo. A prestação de primeiros socorros, fortalecimento e adaptação de intervenções psicológicas apropriadas e acesso às informações precisas e baseadas em evidências se faz necessárias, com o objetivo de lidar melhor com os problemas psicológicos urgentes é necessário adaptação ou até mesmo um novo modelo de intervenção (GORENKO et al., 2021; SHATRI et al., 2021; BAUERLE et al., 2020; TALEVI et al., 2020).

A pandemia fez a saúde mental ter ganhado maior atenção no mundo e um reflexo disso são as intervenções terapêuticas por meio das tecnologias digitais mediadas pela Internet. Além de novas ferramentas, há programas sendo continuamente desenvolvidos para facilitar a promoção da saúde mental, a prevenção e a melhoria de sofrimentos emocionais. Como exemplos, tem-se realidade virtual (RV), antes conhecida no mundo dos produtos eletrônicos de consumo e agora se movendo para fora de laboratórios especializados (FREEMAN et al., 2017) e sendo utilizada no tratamento de psicopatologias específicas. Além disso, a saúde móvel (os aplicativos de *e-health*) tem contribuído para disseminação de práticas baseadas em evidências, proporcionando mobilidade, acesso instantâneo e conveniente (MARCOLINO et al., 2018; NASLUND et al., 2016).

Destaca-se que o uso da psicoterapia *on-line* (e-terapia) se expandiu rapidamente nas últimas duas décadas, com evidências crescentes de que seu uso é clinicamente eficaz e econômico, indicado em casos de pouca disponibilidade de profissionais, limitações para sair de casa, facilidade de horário e facilidade de acesso. A tecnologia tem sido cada vez mais utilizada no contexto do tratamento da saúde, especialmente como ferramenta terapêutica de fobias, TEPT, pacientes hospitalizados com queimadura severa, fobia social e transtorno de ansiedade generalizada (GOMEZ et al., 2017). As

intervenções disponibilizadas variam em modalidade, incluindo programas de terapia interativa, que são entregues com ou sem a orientação de um terapeuta, que podem ser combinadas com o tratamento presencial (ANDERSON et al., 2018; KRIEGER et al., 2014).

No entanto, ainda há preocupações sobre a psicoterapia *on-line*, como a possibilidade de haver dificuldades em desenvolver uma relação terapêutica bem-sucedida pela Internet, na ausência de pistas não verbais (KAUER; MANGAN; SANCI, 2014). Entretanto, mitos sobre telessaúde como “a aliança terapêutica só pode ser estabelecida face a face” dominaram o campo, apesar de pesquisas mostrarem o contrário (JENKINS-GUARNIERI, 2015). Nesse sentido, as curvas de aprendizagem na adoção de novas tecnologias de saúde mental, tanto por pacientes, quanto por psicólogos, progrediram muito mais lentamente do que o inicialmente esperado, correspondendo, assim, à estimativa de que leva em média 16 anos para que uma inovação em saúde seja implementada na prática (ROGERS et al., 2017). No entanto, existem exceções no mundo, mas o progresso ainda é lento.

No Brasil, a psicoterapia *on-line* só era admitida na forma de pesquisa. No entanto, desde 2012, o Conselho Federal de Psicologia regulamentou a prestação de serviços psicológicos por meio de tecnologias, de acordo com a Resolução comentada CFP Nº11/2018. Uma revisão sistemática mostrou que a psicoterapia *on-line* mostra resultados promissores para transtornos de ansiedade e humor (CIPOLLETTA; FRASSONI; FACIO, 2017; KARYOTAKI et al., 2015). Estudos preliminares específico para a pandemia, demonstraram efeitos positivos às intervenções *on-line* para sintomas de depressão leve a moderada e nos sintomas de ansiedade (WEI et al., 2020).

A pandemia foi um catalisador para a implementação das psicoterapias *on-line* e de ferramentas de e-saúde na rotina, mais do que duas décadas de muitas tentativas nesse domínio (MOHR et al., 2018). Uma vez que as previsões sobre COVID-19 ainda não são claras, agora é hora de criar uma solução de longo prazo para o problema de populações heterogêneas de pacientes, como aqueles ainda ativos na comunidade e aqueles que vivem em casa ou isolados em hospitais.

Agilidade, flexibilidade e resiliência são habilidades essenciais para as instituições do século 21, especialmente quando uma situação de imprevisto, assim como eventos devastadores causados pela mudança climática, susceptíveis de serem cada vez mais comuns (BLUMENSTYK, 2020; BROOKS et al., 2020). Dessa forma, as taxas relativamente altas de sintomas de ansiedade (6,33% a 50,9%), depressão (14,6% a 48,3%), TEPT (7% a 53,8%), sofrimento psicológico (34,43% a 38%), estresse (8,1% a 81,9%), medo relacionado ao COVID-19 (59%) são relatados na população em geral durante a pandemia da COVID-19 na China, Espanha, Itália, Irã, EUA, Turquia, Nepal e Dinamarca. Do mesmo modo, fatores de risco associados às medidas de angústia incluem gênero feminino, faixa etária mais jovem (≤ 40 anos), presença de doenças crônicas/psiquiátricas,

desemprego, *status* de estudante e exposição frequente às mídias sociais/notícias sobre COVID-19 (BAUERLE et al., 2020; XIONG et al., 2020; YAI; CHEN; XU, 2020).

Assim, o caos e a falta de orientações irão intensificar o sentimento de ameaça, medo, incompetência e desamparo. Um estado de dissonância cognitiva, que é uma das características que gera altos níveis de angústia e sofrimento, faz com que a pessoa se sinta incapaz de vivenciar a sensação de segurança e conforto. Sendo assim, o uso de vários mecanismos de defesa é psicologicamente justificado e compreensível. O objetivo mais comum é suprimir a ansiedade e o perigo contínuo, que muitas vezes levam a uma má previsão de saúde mental (HEITZMAN, 2020).

No entanto, neste momento que vivenciamos, não temos diretrizes para uma intervenção mais eficaz e com evidências científicas para saber o que realmente funciona em relação às psicoterapias *on-line* para pessoas que sofrem um transtorno advindo da COVID-19. Começar a cogitar hipóteses para essa questão se mostra de fundamental importância para o momento.

PSICOTERAPIAS

TERAPIA COGNITIVA PROCESSUAL

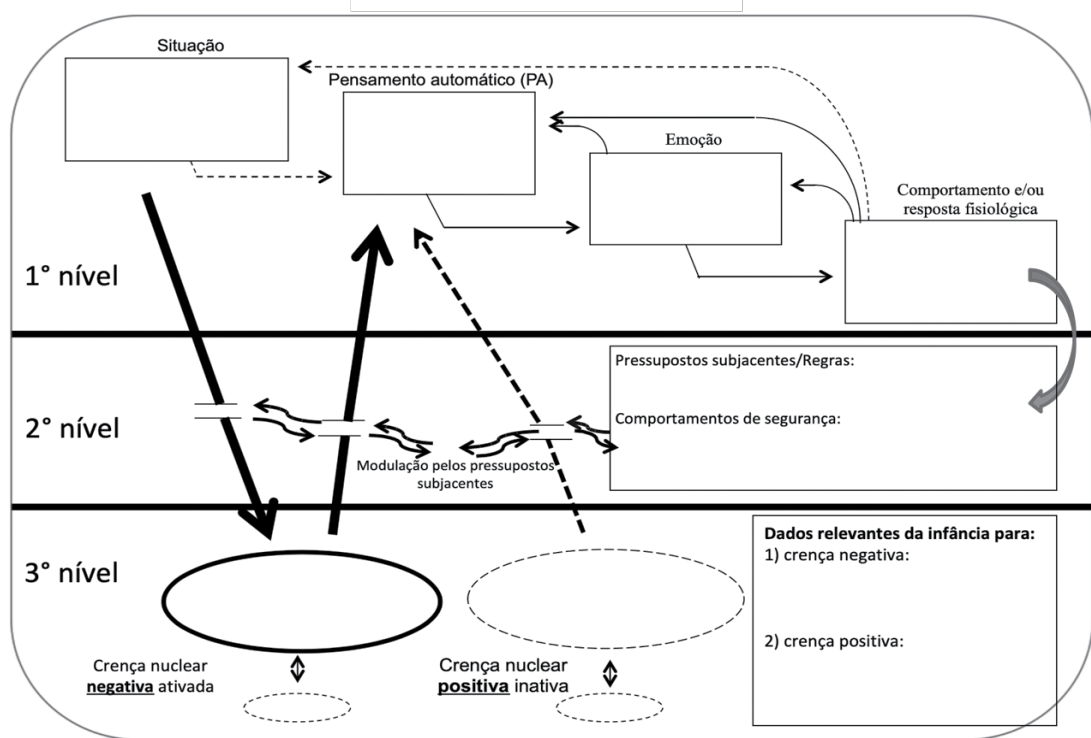
A Terapia Cognitiva Processual (TCP) é baseada na terapia cognitiva de Beck (TC), fundamentada em princípios e técnicas específicas. No entanto, ela apresenta muitas particularidades em termos de formulação e técnicas, tornando-se uma abordagem distinta para modificação de crenças centrais disfuncionais dos pacientes. O autor dessa abordagem se inspirou no livro *O Processo*, de Franz Kafka, daí o nome Terapia Cognitiva Processual (TCP) (DE-OLIVEIRA, 2008). É uma abordagem que inclui psicoeducação, reestruturação cognitiva em relação às crenças de eventos traumáticos, em um ambiente terapêutico lúdico e teatral, onde o paciente se coloca na terceira pessoa, para que se sinta mais confortável, além de contar com técnicas de tomadas de decisões para trabalhar com ambivalências e técnica para elaboração do sentimento de culpa sobre o evento traumático.

Baseado no manual proposto por de-Oliveira (2015), as primeiras sessões abordam o esclarecimento ao paciente dos primeiros níveis de cognição, representados por pensamentos automáticos disfuncionais, visando a trabalhar pressupostos subjacentes, regras e comportamentos de segurança, quebrando assim o padrão de funcionamento de manutenção do transtorno. São desenvolvidas também estratégias para lidar com a vergonha e a culpa, que é bem comum em pacientes com TEPT, além de ensinar habilidades específicas para tomada de decisões. Por fim, a mudança das crenças centrais

negativas é trabalhada com o objetivo de formar novas crenças centrais positivas para que o paciente comece a estabelecer sobre si mesmo.

Um dos principais objetivos da TCP é tornar o processo terapêutico mais simples para a atuação, facilitando a execução na prática clínica do psicoterapeuta, assim como para facilitar o entendimento pelos pacientes, a fim de manter a flexibilidade na desativação dos modos disfuncionais. É uma abordagem estruturada passo a passo, dividida em três níveis e três fases, e sua conceituação (Figura 1) de caso envolve um mecanismo de interação cíclico em que os componentes de cada nível interferem nos outros. Assim, essa abordagem permite que o terapeuta tenha flexibilidade para adaptar o tratamento às necessidades e características de cada paciente (DURAN et al., 2017).

Figura 1 – Diagrama de Conceituação



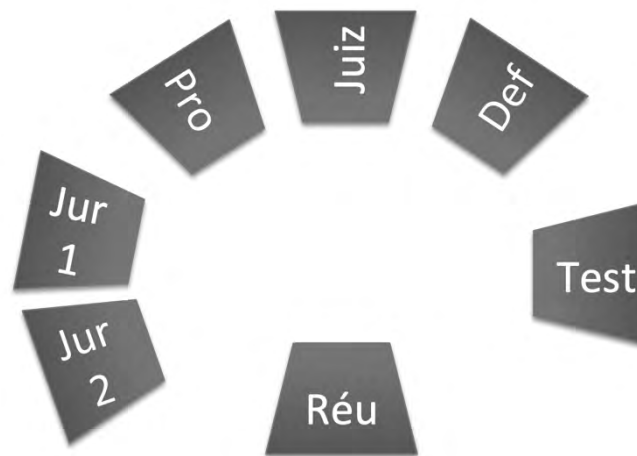
Fonte: De Oliveira (2015).

Foram desenvolvidas ferramentas para ajudar os pacientes a identificar e reformular os pensamentos automáticos, flexibilizando-os com avaliações alternativas mais funcionais. Ao fazer isso, o paciente pode, gradualmente, notar mudanças na sua forma de pensar. No entanto, a reestruturação do segundo e terceiro níveis são passos

essenciais para que os resultados sejam mais consistentes e duradouros na terapia, trazendo benefícios na visão que a pessoa tem de si, do mundo e do futuro.

As técnicas mais importantes da TCP, incorporaram a metáfora de um tribunal, pelo qual o paciente pode expressar vários personagens internos (p. ex., promotor, advogado de defesa, testemunhas, jurados etc. – Figura 2) para desafiar suas crenças centrais negativas conceituadas como autoacusações (DURAN et al., 2017).

Figura 2 – Disposição das cadeiras



Fonte: De Oliveira (2015).

A partir disso, se trabalha com o paciente a criação de crenças centrais positivas, além de gerar também maior autoeficácia e habilidades de autorregulação. O mais importante da TCP não é focar em um pensamento automático disfuncional específico e sim mostrar ao paciente o seu funcionamento. Ou seja, ensinar a pessoa a fazer uma avaliação sobre esses pensamentos, o nome disso é metacognição, onde o paciente é convidado a observar seus próprios pensamentos em um tribunal e com isso se sentirem mais confiantes para realizarem suas metas de vida.

Um estudo realizado pelos autores Irismar Reis de Oliveira e colaboradores (2016), sobre mudanças de crenças centrais disfuncionais em adolescentes de 11 a 17 anos de idade usando a TCP em grupo (TCP-G) com o objetivo de trazer uma nova abordagem para as escolas, trouxe uma adaptação da dessa abordagem em adultos com um formato mais atrativo para essa faixa etária, além de proporcionar uma forma de intervenção preventiva em sala de aula. É um método que está sendo empiricamente validado, com resultados preliminares e vem se mostrando promissores (DURAN et al. 2020;

HEMANNY et al., 2019; POWELL et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2012A; DE OLIVEIRA et al., 2012B).

Levando em consideração ao cenário atual que aborda perdas de entes queridos e respostas traumáticas a esse evento, um trabalho de resiliência se faz necessário. Um estudo realizado por Walsh (2020) mostrou que intervenções que focam em sistemas de crenças, que consistem em: 1) processos de construção de significados, 2) perspectivas positivas e esperançosas e 3) trabalho com valores, espiritualidade e visão positiva de si, assim como perspectiva positiva para o futuro consiste como algumas das diretrizes para o trabalho de resiliência em psicoterapia que corrobora com os objetivos da TCP.

TERAPIA DE PROMOÇÃO DA SAÚDE BASEADA NA ATENÇÃO PLENA

Desenvolvido no Centro Médico da Universidade de Massachusetts por Jon Kabat-Zinn, a Terapia de Promoção da Saúde Baseada na Atenção Plena (MBHP) é uma intervenção baseada na experiência de atenção plena, mais conhecida e mais comumente empregada no Ocidente. O protocolo elaborado por Kabat-Zinn (1982) tem duração de uma hora cada. Além das tarefas de casa, os participantes devem meditar diariamente durante 45 minutos. Um componente central do MBHP é a instrução sobre como fazer a meditação da atenção plena, incluindo: (a) posições específicas de sentar e deitar; (b) focar a atenção em um único alvo (por exemplo, a respiração ou as sensações no corpo); e (c) quando, inevitavelmente, a mente é distraída por pensamentos, emoções ou sensações emergentes, observando essas invasões de maneira não julgadora e retornando ao alvo da atenção. Em uma atividade relacionada, a varredura corporal, os participantes são conduzidos, através de uma exploração guiada das sensações que surgem do corpo, começando nos pés e terminando na cabeça. É uma intervenção que vem se mostrando promissora para a depressão, distúrbios do sono, compulsão alimentar e sofrimento psicológico geral.

A atenção plena vem se mostrando, durante a pandemia, como prática de apoio para pacientes, profissionais, cuidadores e o público geral como uma estratégia complementar de tratamento que mostraram melhorias nas medidas de ansiedade, depressão e dor, com baixo custo (BEHAN, 2020).

PSICOLOGIA POSITIVA

Embora a Psicologia Positiva (PP) tenha começado efetivamente a se desenvolver e a ter um enfoque organizado a partir do trabalho de Csikszentmihalyie Seligman (2000), construtos teóricos começaram a ser estudados décadas antes, após a II Guerra Mundial. O próprio nome PP não pode ser creditado aos autores, uma vez que Maslow, um dos principais nomes da Psicologia Humanista, foi quem utilizou a expressão pela primeira

vez, em um capítulo de seu livro *Motivação e Personalidade*, publicado em 1954. De qualquer forma, a PP é um novo campo que procura entender as emoções positivas, as potencialidades psicológicas e o funcionamento humano/social/institucional saudável, e aplicar esse conhecimento para ajudar as pessoas e as instituições tendo, sobretudo o enfoque na prevenção e na promoção da saúde mental (MACHADO; MATSUMOTO, 2020).

Muitas das práticas em PP foram estudadas por meio de intervenções *on-line*, com protocolos coesos de 15 sessões. E integram os pontos fortes do paciente, assim como recursos, fraquezas em relação aos valores, arrependimentos e esperança, com o objetivo de compreender as complexidades inerentes à experiência humana de forma equilibrada. Sem ignorar ou minimizar as preocupações do paciente, compreendendo empaticamente, prestando atenção à dor associada ao trauma, simultaneamente busca explorar o potencial de crescimento de cada paciente. Essa é uma teoria que considera que pacientes em sofrimento podem ser mais bem compreendidos e atendidos se aprenderem a usar seus recursos para enfrentar os desafios da vida (LEEDUCKWORTH; STEEN; SELIGMAN, 2005; RASHID; SELIGMAN, 2019).

A PP é dividida em três fases. Na fase 1, o paciente cria uma narrativa pessoal, lembrando e escrevendo uma história que o despertou, principalmente na superação de um desafio (estratégia denominada apresentação positiva). Nas sessões subsequentes, que correspondem à maior parte do trabalho terapêutico desta fase, centra-se na avaliação e organização de um perfil dos pontos fortes e na aquisição das competências necessárias para integrar as forças com os estressores psicológicos (RASHID; SELIGMAN, 2019).

Na fase 2, depois de estabelecer um relacionamento terapêutico e ajudar o paciente a identificar seus pontos fortes, o terapeuta o incentiva a escrever sobre seus rancores, lembranças amargas ou ressentimentos e, em seguida, discutir os efeitos de se apegar a esses aspectos negativos. Em nenhum momento ele é desencorajado quanto a expressões negativas, pelo contrário, é incentivado a avaliar uma ampla gama de emoções, positivas e negativas (RASHID; SELIGMAN, 2019).

Já na Fase 3, concentra-se em restaurar ou encorajar relacionamentos positivos. Nesse ponto, o paciente provavelmente está pronto para buscar significado e propósito; as forças ampliaram os autoconceitos trazidos por ele e ele foi capaz de lidar com memórias perturbadoras, de aprender sobre o perdão e de começar a ver os benefícios da gratidão. Essa fase também incentiva o paciente a cultivar significado por meio de uma série de processos, como o fortalecimento de relacionamentos pessoais íntimos e comunitários; a busca por inovações artísticas, intelectuais ou científicas; ou engajar-se na contemplação filosófica ou religiosa (RASHID; SELIGMAN, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da COVID-19 está associada a níveis altamente significativos de sofrimento psicológico e impactos ainda desconhecidos em saúde mental, já sendo consensuada internacionalmente como uma prioridade em saúde pública (XIONG et al., 2020). O aumento no nível de medo relacionado diretamente ao COVID-19 está associado à diminuição da satisfação no trabalho, aumento do sofrimento psicológico e instabilidade no emprego com rotatividade organizacional e mudança de profissão. Ao mesmo tempo, ter algum tipo de capacitação específico para o COVID-19 pode trazer melhores resultados no trabalho, como o aumento da satisfação, diminuição do nível de estresse e menor intenção de abandono no trabalho (LABRAGUE; SANTOS, 2020).

Para o autor Ursano (2021), entender os rumos das psicoterapias a partir de agora se mostra um desafio. Ele propôs que as relações interpessoais são as chaves para o desenvolvimento social e para a capacidade de compreender e comunicar-se com os outros, mostrando assim a importância dos neurônios-espelho, os quais são responsáveis pela empatia, que com a pandemia ficamos privados. O autor ressalta que o processo de psicoterapia com o objetivo de ensinar habilidades para ativar e usar esses neurônios-espelho se mostrará muito necessário para as políticas públicas.

Para lidar melhor com essas questões psicossociais de diferentes estratos da sociedade, a prevenção de crises e modelos de intervenção deve ser desenvolvida com urgência pelos governos e profissionais de saúde. Procedimentos, diretrizes e soluções específicas devem ser definidos com base em evidências científicas, a fim de avaliar quais as melhores condutas a serem realizadas nesse contexto. Dessa forma, é necessário que estudos e investimentos, visando a estabilidade mental, sejam alcançados para a demanda específica da pandemia.

Um aspecto bem importante a ser considerado na hora do planejamento de uma intervenção, é uma boa investigação antes da implementação do programa, além de monitorar se são sustentados os resultados ao longo do tempo.

O autor Walsh (2020) traz uma reflexão com relação ao diferente olhar, a partir de agora, sobre o ser humano, as mudanças no mundo na sociedade e a importância de mudarmos e nos adaptarmos a esse novo contexto. Isso envolve a construção de um novo senso de normalidade à medida que recalibramos nossas vidas para enfrentar os desafios inesperados que temos pela frente. As experiências dolorosas nesta pandemia, exigirão tempo e reflexão compartilhada para a construção de significado, questionando velhas suposições e lutando com uma concepção fundamentalmente alterada de nós mesmos e de nossas interconexões com outras pessoas e na sociedade. Nossa adaptação à pandemia irá reverberar respostas que não podemos prever ou controlar. Dominar esses desafios exigirá grande sabedoria e humanidade nos próximos meses e anos.

Psicoterapeutas em todo o mundo, estão enfrentando uma situação sem precedentes com a COVID-19. Identificar quais são os aspectos que foram afetados e adaptarem intervenções é o maior desafio a ser enfrentado. O significado sobre a vida foi posto à prova, milhões de pessoas refletirão sobre isso, não por acaso, esse é o maior aspecto envolvido diretamente no processo de consequências traumáticas. Sendo assim, as intervenções precisam ser estudadas com maior embasamento científico, para sabermos o que de fato ajuda o paciente e quais são os procedimentos mais efetivos para trabalharmos sobre a resiliência e as estratégias de enfrentamento em grande escala atingindo todos os níveis sociais.

REFERÊNCIAS

ANDERSSON, G.; TITOV, N.; DEAR, B. F.; ROZENTAL, A.; CARLBRING, P. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry*, v. 18, n. 1, p. 20-28, 2018.

ARREDONDO, A.; CAPARRÓS, B. Personal experience, posttraumatic symptomatology, and meaning in life during the first months of the COVID-19 pandemic. *Curr Psychol*, n. 3, p. 1-11, 2021.

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BAMBER, M.; MCMAHON, R. Danger-early maladaptive schemas at work! The role of early maladaptive schemas in career choice and the development of occupational stress in health workers. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, v. 15, n. 2, p. 96-112, 2008.

BAUERLE, B.; TEUFEL, M.; MUSCHE, V.; WEISMULLER, B.; KOHLER, H.; HETKAMP, M.; DORRIE, N.; SCHWEDA, A.; SKODA, E. M. Increased generalized anxiety, depression and during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health*, v. 42, n. 4, p. 672-678, 2020.

BEHAN, C. The benefits of meditation and mindfulness practices during times of crisis such as COVID-19. *J Psychol Med*, v. 37, n. 4, p. 256-258, ano??.

BLUMENSTYK, G. The Chronicle; 2020. Why Coronavirus Looks Like a 'Black Swan' Moment for Higher Ed. <https://www.chronicle.com/article/Why-Coronavirus-Looks-Like-a/248219>.

BROOKS, S. K.; WEBSTER, R. K.; SMITH, L. E.; WOODLAND, L.; WESSELY, S.; GREENBERG, N.; RUBIN, G. J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, v. 395, n. 10227, p. 912-920, 2020 mar. 2014.

CIPOLLETTA, S., FRASSONI, E., AND FACCIO, E. Construing a therapeutic relationship online: an analysis of videoconference sessions. *Clin. Psychol.*, n. 22, p. 220-229. DOI: 10.1111/cp.12117, 2017.

CSIKSZENTMIHALYI, M.; SELIGMAN, M. Positive psychology. *American Psychologist*. v. 55, n. 1, p. 5-14, 2000.

- DELUCIA, J. *Rate of post-traumatic stress disorder in emergency medicine physicians*. Presented at: Society of Academic Emergency Medicine meeting, p. 10-13, May 2016.
- DE-OLIVEIRA, I. R. Trial-Based Thought Record (TBTR): preliminary data on a strategy to deal with core beliefs by combining sentence reversion and the use of analogy with a judicial process. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, n. 30, v. 1, p. 12-18, 2008.
- DE OLIVEIRA, I. *Trial-Based Cognitive Therapy: A Manual for Clinicians*. New York, NY: Routledge, 2015.
- DE OLIVEIRA, I.; MATOS, A. C.; RIBEIRO, M. G.; VELASQUEZ, L. M. Changing adolescent dysfunctional core beliefs with group trial-based cognitive training (G-TBCT): proposal of a preventative approach in schools. *Current Psychiatry Reviews*, n. 1, v. 12, p. 65-78, 2016.
- DURAN, E. P.; CORCHS, F.; VIANNA, A. *et al.* A randomized clinical trial to assess the efficacy of trial-based cognitive therapy compared to prolonged exposure for post-traumatic stress disorder: preliminary findings. *CNS Spectrums*, v. 26, v. 4, 2021.
- DURAN, E. P.; VALASQUEZ, M. L.; DE OLIVEIRA, I. R. *Fundamentos da terapia cognitiva processual*. In: *Procognitiva*. Secad: ciclo 3, v. 4, 2017.
- FOA, E. B.; EHLERS, A.; CLARK, D. M.; TOLIN, D. F.; ORSILLO, S. M. The posttraumatic cognitions inventory (PTCI): Development and validation. *Psychological Assessment*, 11, p. 303-314, 1999.
- FREEMAN, D.; REEVE, S.; ROBINSON, A.; EHLERS, A.; CLARK, D.; SPANLANG, B. *et al.* Virtual reality in the assessment, understanding and treatment of mental health disorders. *Psychol Med*, v. 47, n. 14, p. 2393-2400, 2017.
- GOMEZ, J.; HOFFMAN H. G.; BISTRICKY S. L.; GONZALEZ M.; ROSENBERG L, SAMPAIO M. *et al.* The Use of Virtual Reality Facilitates Dialectical Behavior Therapy® “Observing Sounds and Visuals” mindfulness skills training exercises for a Latin patient with severe burns: A case study. *Front Psychol*. n. 8, p. 1611, 2017. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01611. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622494>.
- GOLDSTEIN, R. B.; SMITH, S. M.; CHOU, S. P.; SAHA, T. D.; JUNG, J.; ZHANG, H.; PICKERING, R. P.; RUAN, W. J.; HUANG, B.; GRANT, B. F. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 51, n. 8, p. 1137-1148, 2016.
- GORENKO, J. A.; MORAN, C.; FLYNN, M.; DOBSON, K.; KONNERT, C. Social Isolation and psychological distress among older adults related to COVID-19: A narrative review of remotely-delivered interventions and recommendations. *J Appl Gerontol*, v. 40, n. 1, p. 3-13, 2021.
- HEITZMAN, J. Impact of COVID-19 pandemic on mental health. *Psychiatr. Pol.*, v. 54, n. 2, p. 187-198, 2020.
- HOSSEININEJAD, S. M.; JAHANIAN, F.; ELYASI, F.; MOKHTARI, H.; KOULAEI, M. E.; PASHAEJ, S. M. The prevalence of post-traumatic stress disorder among emergency nurse: a cross sectional study in northern Iran. *Biomedicine (Teipei)*, v. 9, n. 3, p. 19, 2019.
- JENKINS-GUARNIERI, M. A.; PRUITT, L. D.; LUXTON, D. D.; JOHNSON, K. Patient perceptions of telemental health: Systematic review of direct comparisons to in-person psychotherapeutic

- treatments. *Telemedicine Journal and e-health: the Official Journal of the American Telemedicine Association*, v. 21, n. 8, p. 652-660, 2015. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0165>.
- JON KABAT-ZINN, J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results, *General Hospital Psychiatry*, v. 4, n. 1, p. 33-47, 1982.
- KAR, N. Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, n. 7, p. 167-181, 2011.
- KARYOTAKI, E.; KLEIBOER, A.; SMIT, F.; TURNER, D., *et al.* Predictors of treatment dropout in self-guided web-based interventions for depression: An “individual patient data” meta-analysis. *Psychological Medicine*, v. 45, n. 13, p. 2717-2726, 2015. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000665>.
- KAUER, S. D.; MANGAN, C.; SANCI, L. Do online mental health services improve help-seeking for young people? A systematic review. *Journal of Medical Internet Research*. v. 16, n. 3, 2014.
- KRIEGER, T.; MEYER, B.; SUDE, K. *et al.* Evaluating an e-mental health program (“deprexis”) as adjunctive treatment tool in psychotherapy for depression: design of a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, v. 14, p. 285, 2014.
- LABRAGUE, L. J.; SANTOS, J. Fear of Covid-19, psychological distress, work satisfaction and turnover intention among frontline nurses. *J. Nurs. Manag.*, v. 29, n. 3, p. 395-403, 2021.
- LEEDUCKWORTH, A.; STEEN, T. A.; SELIGMAN, M. E. P. Positive psychology in clinical practice. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, n. 1, p. 629-651, 2005.
- LIU, C.; ZHANG, E.; WONG, G.; HYUN, S.; HAHM, H. Factors associated with depression, anxiety, and PTSD symptomatology during the COVID-19 pandemic: clinical implications for U.S. young adult mental health. *Psychiatry Res.*, v. 290, 2020.
- MACHADO, L.; MATSUMOTO, L. S. *Psicologia positiva e psiquiatria positiva: a ciência da felicidade na prática clínica*. São Paulo: Manole, 2020.
- MARCOLINO, M.; OLIVEIRA, J.; D’AGOSTINO, M.; RIBEIRO, A. L.; ALKMIM, M.; NOVILLO-ORTIZ, D. (2018). The impact of mhealth interventions: systematic review of systematic reviews. *JMIR Health and uHealth*. v. 6, n. e23. <https://doi.org/10.2196/mhealth.8873>.
- MEALER, M.; BURNHAM, E. L.; GOODE, C. J.; ROTHBAUM, B.; MOSS, M. The prevalence and impact of post-traumatic stress disorder and burnout syndrome in nurses. *Depress Anxiety*. v. 26, n. 12, p. 1118-26, 2009.
- MOHR, D. C.; RIPER H.; SCHUELLER, S. M. A solution-focused research approach to achieve an implementable revolution in digital mental health. *JAMA Psychiat.*, n. 75, p. 113-114, 2018.
- NASLUND, J.; ASCHBRENNER, K.; MARSCH, L. A. Bartels, Stephen. The future of mental health care: Peer-to-peer support and social media. *Epidemiology and Psychiatric Sciences.*, n. 1, p. 1-10, 2016. DOI: 10.1017/S2045796015001067.
- RASHID, T.; SELIGMAN, M. *Psicoterapia positiva: manual do terapeuta*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2019.
- ROGERS, H.; MADATHIL, K. C.; AGNISARMAN, S.; NARASIMHA, S.; ASHOK, A.; NAIR, A. *et al.* A systematic review of the implementation challenges of telemedicine systems in ambulances. *Telemed. J. E Health*, n. 23, p. 707-717, 2017. DOI: 10.1089/tmj.2016.0248.

- ROGERS, J.; CHESNEY, E.; OLIVER, D. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 7, p. 611-627, 2020.
- SHATRI, H.; PUTRANTO, R.; FITRIANTI, F. *et al.* Psychotherapy for healthcare provider during COVID-19 pandemic: an evidence based clinical review. *Acta Med. Indones*, v. 53, n. 2, p. 225-232, 2021.
- TALEVI, D.; SOCCI, V.; CARAI, M.; CARNAGHI, G.; FALERI, S.; TREBBI, E.; DI BERNARDO, A.; CAPELLI, F.; PACITTI, F. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic. *Rev. Psichiatr*, v. 55, n. 3, p. 137-144, 2020.
- URSANO, R. J. Empaty: Undertanding from psychotherapy to neurobiology and the COVID-19 pandemic. *Psychiatry*, v. 84, n. 3, p. 207-208, 2021.
- WALSH, F. Loss and resilience in the time of COVID-19: meaning making, hope, and transcendence. *Fam Process*, v. 59, n. 3, 2020.
- WEI, N. *et al.* Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*, v. 21, n. 5, p. 400-404, 2020.
- WIND, T. R.; RIJKEBOER, M.; ANDERSSON, G.; RIPER, H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet interventions*, n. 20, p. 100317, 2020.
- YAI, H.; CHEN, J. H.; XU, Y. Rethinking online mental health services in China during the COVID-19 epidemic. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 5, 2020.
- YOUNG, J. E.; KLOSKO, J. S.; WEISHAAR, M. E. *Terapia do esquema: guia de técnicas cognitivo-comportamentais inovadoras*. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- XIONG, J.; LIPSITZ, O.; NASRI, F.; LUI, L. M. W.; GILL, H.; PHAN, L.; CHEN-LI, D.; IACOBUCCI, M.; HO, R.; MAJEED, A.; MCINTYRE, R. S. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, v. 277, p. 55-64, 2020.



Flores no campo

*Original pintado com
a boca e o pé por
Stanislaw Kmiecik*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES

MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO COMO FATORES DE RISCO PARA CÁRIE E EROÇÃO DENTÁRIA

Luciene Souza Coutinho
Elisângela de Jesus Campos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Os medicamentos são definidos como produtos farmacêuticos compostos por um ou mais fármacos, que possuem finalidade profilática, curativa, paliativa ou diagnóstica. As condições de saúde que motivam a prescrição e o uso de fármacos na infância são, principalmente, aquelas de ordem respiratória. Muitas crianças portadoras de doenças crônicas, como alergias respiratórias ou doenças agudas recorrentes, como rinite alérgica e sinusite, fazem uso desses medicamentos de forma frequente.

A maior parte dos medicamentos desenvolvidos para o público infantil, como os xaropes, apresenta, em sua composição, algum tipo de açúcar e conservantes ácidos. Os ácidos adicionados às formulações têm como objetivo mascarar o gosto desagradável e promover a adesão dos pacientes pediátricos ao tratamento medicamentoso. Os medicamentos que apresentam baixo pH endógeno e alta acidez total titulável promovem rápida queda do pH bucal e podem favorecer o desenvolvimento da erosão dentária, principalmente se permanecerem em contato com a superfície dos dentes por longos períodos de tempo.

Além disso, a presença de açúcares nas formulações líquidas pode representar um fator de risco para a cárie dentária, uma vez que se trata de uma doença de etiologia multifatorial, atribuída principalmente à metabolização dos açúcares fermentáveis pelas bactérias orais. Dessa forma, com a finalidade de compreender o potencial erosivo e cariogênico dos medicamentos pediátricos, este capítulo abordará aspectos conceituais, mecanismos farmacológicos, propriedades físico-químicas de medicamentos infantis, bem como sua relação com o desenvolvimento de erosão e cárie dentária.

ESPECIFICIDADES FARMACOLÓGICAS NA CRIANÇA

A farmacologia pediátrica, comparada à do adulto, ainda carece de estudos, uma vez que poucas drogas têm sido completamente estudadas nos diversos grupos etários infantis. Na orientação relativa ao uso dos medicamentos não existem detalhes suficientes que orientem sua utilização em recém-nascidos, prematuros, lactentes, escolares ou adolescentes. Essa falta de informação adequada muitas vezes exclui as crianças dos benefícios de drogas reconhecidamente úteis para os adultos (SILVA, 2009).

O número de medicamentos registrados para uso pediátrico é inferior ao de adultos em diferentes países. No Brasil, há carência de medicamentos adequados ao uso pediátrico e, em virtude desse número reduzido, o uso de medicamentos *off label*, ou não licenciados para crianças, é um problema que persiste, elevando o risco de reações adversas e de inefetividade terapêutica (CASTRO et al., 2018).

As crianças constituem um grupo diferenciado e heterogêneo de pacientes, com necessidades específicas em relação aos medicamentos (CARMO et al., 2009; CASTRO et al., 2018), devido às mudanças que ocorrem na infância em relação ao crescimento, desenvolvimento de órgãos e sistemas fisiológicos, o que influencia a farmacocinética e a farmacodinâmica das drogas (SAAVEDRA et al., 2008; CASTRO et al., 2018; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Também precisam ser levados em consideração outros aspectos que podem modificar a resposta à farmacoterapia, como doenças que determinam insuficiência de múltiplos órgãos, hereditariedade, administração simultânea de outros fármacos e suas interações (SILVA, 2009).

As modificações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que ocorrem desde o nascimento até a idade adulta repercutem, portanto, na biodisponibilidade dos medicamentos (SAAVEDRA et al., 2008; FERNANDEZ et al., 2011) o que implica na necessidade de cuidados adicionais, como a orientação adequada e a vigilância no uso de fármacos por parte dos prescritores e dos responsáveis que fazem a administração medicamentosa (TANAZIO et al., 2011). Por isso, a fim de se obter os melhores resultados com o mínimo de efeitos colaterais para o paciente, faz-se necessário o uso racional dos fármacos, baseado no conhecimento e informações precisas em relação aos mecanismos de ação, indicação, contraindicação, posologia e efeitos indesejáveis (CARMO et al., 2009).

A prescrição racional de um medicamento é de extrema relevância e necessita de um conhecimento prévio adequado sobre a droga, bem como de um diagnóstico correto da doença. Ressalta-se a necessidade de uma anamnese cuidadosa e de um exame físico detalhado para se obter um diagnóstico assertivo e escolher o plano terapêutico adequada à criança (SILVA, 2009).

FARMACOCINÉTICA EM PEDIATRIA

A farmacocinética estuda o processo de ação dos fármacos no organismo, compreendendo sua absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Dentre as aplicações práticas da farmacocinética, estão a determinação adequada da posologia e o seu ajuste, quando necessário, a interpretação da resposta inesperada ao medicamento e a compreensão do mecanismo de ação das drogas (SILVA, 2002b). Alguns parâmetros farmacocinéticos, como liberação, volume de distribuição e biodisponibilidade, estão relacionados à idade e afetam a dose e o intervalo de administração necessários para manter as concentrações terapêuticas ideais (FERNANDEZ et al., 2011).

ABSORÇÃO

A absorção de uma droga e sua biodisponibilidade no corpo dependem, em grande parte, da via de administração (SAAVEDRA et al., 2008), cuja finalidade é transferir o fármaco do local onde foi administrado para os fluidos circulantes, como, por exemplo, para a corrente sanguínea (SILVA, 2002a). Na pediatria, a via oral é a mais utilizada para a administração de medicamentos, por isso é necessário levar em consideração alguns aspectos como o pH e o esvaziamento gástrico (SAAVEDRA et al., 2008).

Ao nascer, o pH gástrico é praticamente neutro e diminui para valores próximos a pH 1,0 a 3,0 dentro das primeiras 24 horas após o nascimento (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; FERNANDEZ et al., 2011). Aos três anos, a quantidade de ácido clorídrico do estômago por quilograma de peso corporal é semelhante à excretada em adultos, atingindo, assim, os mesmos valores de pH (FERNANDEZ et al., 2011). Essas mudanças iniciais não ocorrem em bebês prematuros, que parecem ter pouco ou nenhum ácido gástrico durante os primeiros 14 dias de vida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; FERNANDEZ et al., 2011). As diferenças na acidez gástrica podem afetar a dissolução e a absorção de drogas (FERNANDEZ et al., 2011).

Essas alterações remetem à necessidade de ajustes posológicos, de acordo com o fármaco a ser utilizado. Em crianças, fármacos de natureza alcalina devem ser administrados em doses menores, pois apresentam uma alta biodisponibilidade, enquanto os fármacos considerados ácidos fracos devem ser administrados em doses orais mais elevadas, para que os níveis plasmáticos terapêuticos sejam alcançados (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

TRANSPORTE, DISTRIBUIÇÃO E ARMAZENAMENTO

O fármaco precisa alcançar o órgão-alvo em concentrações terapêuticas para exercer o efeito desejado sobre determinado processo fisiopatológico (GOLAN et al.,

2009). Após a absorção, ocorre a distribuição do fármaco para vários compartimentos do corpo, conforme suas propriedades físico-químicas, como tamanho molecular, constante de ionização, solubilidade aquosa e lipídica relativas (FERNANDEZ et al., 2011; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). O processo de distribuição dos fármacos depende de fatores determinados pela fase de desenvolvimento do organismo. Assim, é necessário considerar as mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento da criança e na vida adulta (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados na forma livre ou ligados às proteínas plasmáticas (SAAVEDRA et al., 2008). A resposta farmacológica ou os efeitos tóxicos dos fármacos decorrem da difusão passiva de sua forma livre nos tecidos (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A ligação do medicamento com proteínas totais do plasma, especialmente a albumina, no recém-nascido, é reduzida, devido a uma menor concentração das proteínas totais e à sua baixa capacidade de ligação, o que promove um aumento da fração livre dos fármacos, ou seja, um aumento na fração que possui atividade farmacológica (SAAVEDRA et al., 2008).

Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal bem como o aumento da bilirrubina e dos ácidos graxos livres endógenos promovem o deslocamento da molécula do fármaco do sítio de ligação na proteína de transporte, aumentando seu efeito e acelerando sua eliminação devido à elevação das frações livres do fármaco (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Além disso, nas situações em que duas ou mais medicações competem pelo mesmo sítio de ligação, pode haver o aumento da fração livre dos fármacos e, conseqüentemente, efeitos tóxicos (SAAVEDRA et al., 2008).

BIOTRANSFORMAÇÃO

A biotransformação ou metabolização se refere ao conjunto de reações enzimáticas por meio das quais um fármaco sofrerá transformações no organismo, tornando-se mais solúvel em água para excreção (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A biotransformação pode ocorrer pela ação de enzimas que realizam reações de óxido-redução e hidrólise, modificando a molécula do fármaco. Esse processo também pode ocorrer pela conjugação, quando moléculas são acrescentadas à estrutura do fármaco. Alguns medicamentos são biotransformados através desses dois mecanismos, ou por apenas um deles (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O fígado é considerado o órgão mais importante para o metabolismo dos fármacos, cujo objetivo principal é transformar os medicamentos em substâncias mais solúveis em água para facilitar sua excreção. Esse processo ocorre principalmente nos hepatócitos para gerar metabólitos inativos e relativamente não tóxicos, contudo os medicamentos podem ser fonte de efeitos tóxicos. A capacidade diferente, em crianças e adultos, de metabolizarem drogas pode resultar em níveis plasmáticos mais altos ou mais baixos

na população pediátrica. Além disso, alguns agentes terapêuticos podem produzir, em crianças, metabólitos que normalmente não estão presentes em adultos. Parte da eficácia e da toxicidade observadas com a administração de medicamentos em crianças são de responsabilidade desses metabólitos (FERNANDEZ et al., 2011).

Os fármacos a serem eliminados do corpo devem ser transformados em compostos mais polares e solúveis em água, o que facilita sua eliminação pelos rins, pela bile ou pelos pulmões. As drogas, em sua maioria, são metabolizadas no fígado, embora possam sofrer esse processo em outros órgãos. Por esse motivo, é importante saber o grau de maturação do fígado e entender o metabolismo hepático de uma droga. A atividade metabólica geralmente é reduzida no recém-nascido (SAAVEDRA et al., 2008) e, apesar de boa parte dos sistemas enzimáticos estarem presentes desde o nascimento, encontram-se com uma atividade reduzida e, dessa forma, o grau de metabolização de um determinado fármaco depende da idade do paciente (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

EXCREÇÃO

Os medicamentos são eliminados do corpo de forma inalterada ou, na maioria dos casos, como metabólitos ativos ou inativos (SAAVEDRA et al., 2008). O principal órgão excretor é o rim (GOLAN et al., 2009), que inicia seu amadurecimento durante a gravidez e termina durante a primeira infância. Os fármacos são excretados pela filtração glomerular e pela secreção tubular ativa. Assim, as drogas que são filtradas através dos glomérulos também passam pelos processos de reabsorção tubular passiva. A filtração glomerular de uma droga ocorre apenas com a fração livre, dependendo do fluxo sanguíneo renal e da superfície de filtração, que varia de acordo com a maturação dos rins (SAAVEDRA et al., 2008).

As crianças podem demonstrar uma taxa de biotransformação pequena, pois os sistemas enzimáticos hepáticos não estão bem desenvolvidos, o que compromete a metabolização de alguns fármacos, tornando sua eliminação mais lenta. Consequentemente, quando comparados aos que são metabolizados através da via renal, esses fármacos apresentam um maior potencial toxicológico para crianças (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

No recém-nascido a termo, a taxa de filtração e o fluxo sanguíneo renal só atingem os níveis de um adulto aos 2 anos de idade (SAAVEDRA et al., 2008). Assim, é importante levar em consideração a idade do paciente e a maturidade do sistema renal quando forem administrados fármacos que são eliminados principalmente pelos rins, no intuito de diminuir os riscos de uma intoxicação (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA EM CRIANÇAS

A intoxicação medicamentosa é definida como um conjunto de sinais e sintomas causados por um desequilíbrio orgânico ou estado patológico resultante da exposição a substâncias químicas encontradas nos medicamentos. A intoxicação é dependente da dose, propriedades físico-químicas da substância, concentração, via de administração, tempo e frequência da exposição, além da susceptibilidade do organismo (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A intoxicação medicamentosa em crianças corresponde a um dos fatores recorrentes que contribuem para hospitalizações, internações e busca por serviços de urgência e emergência, bem como para os casos de óbitos em crianças (SILVA, 2007).

O elevado número de intoxicações nessa população pode ser justificado por fatores inerentes à própria infância, como as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o acesso a medicamentos durante a fase de crescimento, a falta de noção de perigo e o paladar pouco desenvolvido, bem como pela ausência de informações dos responsáveis sobre os uso e riscos dos medicamentos, a automedicação e o armazenamento adequado e ainda pela falta de uma política de desenvolvimento de medicamentos específicos para esse grupo (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

O uso de medicamentos *off label* aumenta o risco de toxicidade pela falta de informações adequadas e pelo uso em condições distintas daquelas avaliadas nos estudos. Nos recém-nascidos, o risco de toxicidade é mais elevado pela velocidade reduzida de eliminação do fármaco e pela diferença na sensibilidade dos órgãos-alvo. A suscetibilidade de pacientes pediátricos a reações adversas varia durante as fases do desenvolvimento e crescimento e pode ocorrer pela falta de posologia adequada ou não estabelecida para essa população (SILVA, 2007).

A administração de medicamentos requer cuidados básicos para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais que os fármacos originam. Em relação à administração de medicamentos a crianças, é importante ressaltar que seu uso deve seguir a prescrição médica, e o profissional deve fornecer as orientações para o uso adequado da preparação farmacêutica (ALCANTARA; VIEIRA; ALBUQUERQUE, 2003). O armazenamento inapropriado é uma das principais causas de intoxicação infantil, demonstrando que simples atitudes de prevenção – manter o medicamento fora do alcance da criança, em caixas com travas e armazenamento em armários altos ou chaveados – podem reduzir o número de casos de intoxicação no ambiente doméstico (MORAES et al., 2021).

FARMACODINÂMICA EM PEDIATRIA

A farmacodinâmica se refere à relação entre dose e efeito de drogas em um determinado órgão ou sistema (FERNANDEZ et al., 2011). A fase de desenvolvimento da criança pode

alterar a ação e a resposta a um fármaco, embora exista pouca informação acerca do efeito da ontogenia humana em interações entre fármaco e receptor e as consequências dessas interações. Essa escassez de informação se deve não só às dificuldades encontradas na medição do efeito de um fármaco, mas também às considerações éticas que envolvem a realização de estudos farmacológicos em crianças saudáveis (AFONSO, 2013).

FORMAS FARMACÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS INFANTIS

A forma farmacêutica de um medicamento se refere ao estado final de apresentação dos princípios ativos presentes em uma formulação após a adição de excipientes com a finalidade de facilitar a sua administração ao paciente e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (ANVISA, 2019). Um medicamento adequado ao uso em pediatria deve apresentar uma forma farmacêutica que propicie a liberação da dose variando de acordo com a relação peso e altura da criança, segurança associada aos excipientes, palatabilidade, facilidade de deglutição, dosador e habilidade para administração compatível com a faixa etária pediátrica a que se destina (CASTRO et al., 2018).

Na pediatria, existe a necessidade de ajuste das doses e a posologia adequada deve ser calculada com base no peso ou na superfície corporal da criança, uma vez que não existem doses infantis padronizadas (CARMO et al., 2009). Para alcançar a exatidão da dose administrada, reduzir erros de medicação, aumentar a adesão ao tratamento e melhorar os resultados terapêuticos em pediatria, é essencial a disponibilidade de medicamentos sob formas farmacêuticas e formulações adequadas às necessidades das crianças (CASTRO et al., 2018). A escolha das formas farmacêuticas pediátricas também se baseia na capacidade da criança em deglutir drágeas ou comprimidos. Na maioria das vezes, dá-se preferência às preparações que podem ser administradas em menor volume, como as líquidas e mais concentradas (CARMO et al., 2009). Dentre as principais formas de apresentação dos medicamentos estão as formulações líquidas, sólidas e semissólidas.

FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS

As preparações farmacêuticas líquidas são consideradas as mais indicadas para o tratamento das crianças, por apresentarem maior flexibilidade para ajustes de doses terapêuticas e facilidade de administração e deglutição, permitindo, assim, melhor adesão das crianças ao tratamento. Contudo, essas formulações podem apresentar problemas relacionados à palatabilidade, estabilidade química, física ou microbiológica, além do risco de erros na medição da dose (CASTRO et al., 2018).

A emulsão é uma forma farmacêutica líquida que contém um ou mais princípios ativos, consistindo em um sistema de duas fases que envolvem, pelo menos, dois líquidos imiscíveis. Nas emulsões, um líquido é disperso sob a forma de pequenas gotas através de outro líquido, sendo normalmente estabilizadas por meio de um ou mais agentes emulsificantes (ANVISA, 2019).

O elixir é uma solução para uso oral, líquida, límpida, hidroalcoólica, de sabor adocicado e agradável (AL HUMAID, 2018; ANVISA, 2019), na qual as moléculas do fármaco encontram-se dissolvidas e uniformemente distribuídas (CARMO et al., 2009). Os elixires são preparados por dissolução simples, e devem ser envasados em frascos de cor âmbar e mantidos em lugar fresco e ao abrigo da luz (ANVISA, 2019). Já a solução é uma forma farmacêutica líquida, límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis, mas isenta de álcool (ANVISA, 2019).

A suspensão oral também é uma forma farmacêutica líquida, composta por partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis (ANVISA, 2019). A suspensão contém partículas não dissolvidas do fármaco, que necessitam ser distribuídas no veículo, por meio da agitação do frasco antes de cada uso, para garantir que as primeiras doses não tenham menos medicamento que as últimas, podendo ocorrer toxicidade ao término da terapêutica (CARMO et al., 2009). As suspensões orais podem ser administradas sob a forma de gotas ou através de dosadores (ANVISA, 2019).

O xarope é uma solução oral caracterizada pela alta viscosidade devido à presença de sacarose ou outros açúcares, agentes espessantes, adoçantes, agentes flavorizantes e corantes na sua composição. Quando não se destinam ao consumo imediato, devem ser adicionados conservantes antimicrobianos às formulações (ANVISA, 2019).

A palatabilidade é um fator importante na administração de fármacos em crianças. A adição de açúcar no xarope, no elixir e na suspensão oral, para melhorar o sabor dessas formulações farmacêuticas, é um fator que deve ser observado de forma cautelosa na prescrição e administração nesses pacientes (CARMO et al., 2009). O consumo de açúcar é considerado fator de risco para doenças não transmissíveis, como cárie dentária, obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, devendo ser reduzido drasticamente nos diferentes ciclos de vida e evitado totalmente antes dos dois anos de idade (BALDASSO et al., 2020).

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Os comprimidos são fabricados através de um processo de compressão (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017) de volumes uniformes de partículas e contém uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, apresentando uma

ampla variedade de tamanhos, formatos e marcações na superfície (ANVISA, 2019). Consistem na forma farmacêutica mais comumente encontrada e possuem vantagens em relação às demais, como a possibilidade de serem administrados de forma única, diminuindo o gosto e o odor desagradáveis, apresentar uma dosagem correta e precisa, possuir uma forma estável e poderem ser revestidos ou não. Como desvantagens, tem-se a possibilidade da perda do fármaco pela ação do suco gástrico, da não desintegração do comprimido e da irritação do trato gastrointestinal (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

As drágeas são comprimidos revestidos cuja composição se encontra no interior de um revestimento feito a partir de açúcar (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014; PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017) ou por misturas de substâncias diversas, como resinas naturais ou sintéticas, gomas, gelatinas, materiais inativos e insolúveis, plastificantes, polióis, ceras, corantes e aromatizantes (ANVISA, 2019), que conferem o nome dessa forma farmacêutica (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Os revestimentos são usados para mascarar o gosto ruim de alguns medicamentos e para a sua proteção durante a passagem pelo estômago (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

As cápsulas são preparações de formato cilíndrico, consistência sólida (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014), formadas por um receptáculo duro ou mole e de volume variável. Na maioria dos casos, o receptáculo é feito de gelatina, embora, às vezes, sejam adicionadas substâncias como glicerol ou sorbitol para ajustar a sua consistência (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017). As pastilhas, por outro lado, são formas farmacêuticas destinadas a se dissolverem lentamente na boca, liberando o seu princípio ativo. Por isso, contêm vários aromatizantes, açúcar e mucilagem, o que confere um sabor agradável a essas preparações (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Os medicamentos podem, ainda, se apresentar sob a forma de pó, que pode ser disperso em um ou mais excipientes. Para viabilizar a administração das doses é realizada a preparação de uma solução em água ou outro líquido. Alguns antibióticos, ácido láctico e os antiácidos podem se apresentar sob essa forma (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

FORMAS FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS

A pomada é uma preparação oleosa, com características oclusiva e adesiva (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014), misturada a uma base de vaselina, lanolina ou outras substâncias gordurosas (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017). A pasta é uma preparação com uma quantidade elevada de material sólido, em que o pó é disperso em um ou mais excipientes. Diferentemente das pomadas, possui um efeito secante devido à grande quantidade de sólidos em sua composição (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Por isso, após sua aplicação e secagem, forma uma camada rígida (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

Já o creme é uma forma farmacêutica semissólida que consiste em uma emulsão formada por uma fase lipofílica e outra hidrofílica (ANVISA, 2019), contendo gotículas de uma substância oleosa dispersa em água (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Dentre as formas semissólidas, o creme possui efeito de penetração maior e propriedades umectantes (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

O gel é outra forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos, que possui um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (ANVISA, 2019), além de ser constituído de pequenas partículas orgânicas ou macromoléculas inorgânicas suspensas e interpenetradas por um líquido (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS EM PEDIATRIA

Existem diversas vias para a administração de um medicamento e a sua escolha depende das propriedades farmacológicas e dos efeitos desejados, bem como das condições físicas e cognitivas do paciente. A velocidade de absorção varia em função da via, e esse fator deve ser considerado quando da administração de um medicamento para crianças. As principais vias de administração em pediatria são via oral, via retal, via tópica e intramuscular (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

COMPOSIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

As preparações farmacêuticas apresentam, em sua composição, o ingrediente farmacêutico ativo e os excipientes (IONOVA; WILSON, 2020). As substâncias ativas são responsáveis pela ação farmacológica, e os constituintes inativos ou excipientes são aqueles destituídos de poder terapêutico, incluídos com a finalidade de assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas das formulações (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

PRINCÍPIO ATIVO

Os insumos farmacêuticos ativos consistem em substâncias químicas ativas, fármacos, drogas ou matérias-primas que possuam propriedades farmacológicas com a finalidade medicamentosa e são empregados para diagnóstico, alívio ou tratamento, modificando ou explorando sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício do paciente (ANVISA, 2019).

EXCIPIENTES

Os excipientes, de maneira geral, são agentes que possuem segurança verificada e funções específicas que proporcionam a obtenção de formas farmacêuticas seguras, estáveis, atraentes e eficazes. São utilizados com objetivos variados, como fornecer estabilidade química, física e microbiológica ao fármaco, auxiliar em sua preparação, melhorar a biodisponibilidade do princípio ativo e manter a qualidade do produto durante a estocagem (NASCIMENTO; SANTANA; SILVA JÚNIOR, 2019).

Diversos excipientes considerados apropriados para o uso interno são utilizados na indústria farmacêutica e podem ser classificados, de acordo com sua função nas formulações, em conservantes, corantes, aromatizantes ou flavorizantes, adoçantes e edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Ou ainda, de acordo com sua origem, em animal, como a gelatina e a lactose, vegetal, como a celulose e os açúcares, e sintéticos, como o polietilenoglicol, polissorbatos e povidona (ARAUJO; BORIN, 2012).

Esses adjuvantes farmacêuticos são substâncias auxiliares com a função de converter um fármaco em uma forma farmacêutica com perfil de liberação adequado (SENA et al., 2014). Além disso, eles possuem propriedades termodinâmicas próprias, podendo interagir com o fármaco, com outros medicamentos ou até com outros excipientes e se apresentarem heterogêneos, na forma de moléculas muito simples ou misturas de complexos naturais, sintéticos ou semissintéticos. Essas interações podem ser físicas ou químicas, as primeiras dizem respeito às forças de atração entre o fármaco e os excipientes ou à adsorção de excipientes na superfície de fármacos, por outro lado, as químicas podem desencadear o aparecimento de impurezas ou a degradação do fármaco, sendo as reações de degradação mais frequentes a hidrólise, a oxirredução, a fotólise, a isomerização e a polimerização. Por isso, esses aditivos podem modificar a solubilidade de um fármaco, alterar sua taxa de dissolução ou induzir o aparecimento de reações de decomposição, o que pode produzir medicamentos com doses subterapêuticas ou até mesmo promover a produção de substâncias tóxicas (ARAUJO; BORIN, 2012).

Os excipientes são adicionados aos insumos farmacêuticos ativos para aumentar sua estabilidade e preservação, manter a tonicidade e facilitar sua administração, garantindo o desenvolvimento de um medicamento mais eficaz e com reduzida ocorrência de efeitos colaterais, inclusive imunogênicos (IONOVA; WILSON, 2020). Destaca-se que a estabilidade química de um fármaco pode ser reduzida caso seja incorporado em um excipiente inadequado. Essa estabilidade depende de fatores ambientais, como temperatura, umidade, luz, propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedade dos materiais da embalagem (RAMOS; MORAIS, 2013).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº47 de 2009, reação adversa a medicamentos designa qualquer resposta ao uso de um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra mesmo quando ele é utilizado nas doses comumente indicadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Considera-se que os excipientes são responsáveis pelo desencadeamento de reações imunológicas que podem resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia bem como os mecanismos não imunológicos, com produção de reações anafilactóides (SENA et al., 2014).

Geralmente, os efeitos adversos são associados equivocadamente ao princípio ativo do medicamento, sem se levar em consideração as ações dos excipientes que, apesar de serem adicionados em baixas concentrações, podem desencadear reações adversas, comprometendo a terapêutica medicamentosa, especialmente em crianças, pelo fato delas apresentarem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam conforme seu desenvolvimento e as tornam vulneráveis em relação ao uso de medicamentos (TANAZIO et al., 2011).

Nesse contexto, as indústrias farmacêuticas são obrigadas a descrever, na bula, os excipientes que estão contidos nos fármacos, visto que eles podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância ou alergia (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). No entanto, não há obrigatoriedade quanto à discriminação das quantidades desses aditivos nas formulações, o que dificulta a averiguação se os limites especificados nas farmacopeias estão de acordo com a concentração utilizada (ARAUJO; BORIN, 2012).

Dentre os excipientes, os adoçantes merecem destaque uma vez que os medicamentos líquidos costumam apresentar um sabor desagradável. Os adoçantes mais utilizados na indústria farmacêutica são a sacarose e os edulcorantes, que são seus substitutos artificiais (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Os açúcares são adicionados aos medicamentos com o objetivo de promover a adesão do paciente pediátrico ao uso dessas formulações, uma vez que mascaram seu gosto desagradável e melhoram sua palatabilidade (LEAL et al., 2015). Além disso, são utilizados para conservar e fornecer propriedades funcionais, como viscosidade, textura, corpo e cor. No singular, açúcar costuma se referir à sacarose (BALDASSO et al., 2020).

A sacarose é um dissacarídeo composto pelos monossacarídeos glicose e frutose, obtida por meio da extração da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.) e da beterraba (*Beta alba* L.), sendo também conhecida como açúcar de mesa. Esse importante aditivo presente na indústria alimentícia também é encontrado na indústria farmacêutica, em xaropes e pastilhas, resultando no sabor mais agradável dos medicamentos, facilitando a sua aceitação por crianças (RIBEIRO; PIROLLA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2020).

A sacarose tem baixo custo, não deixa gosto residual e pode agir como conservante, antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos. Possui como desvantagens a restrição ao uso por pacientes diabéticos e pode causar a cristalização do medicamento durante seu armazenamento (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Além disso, a adição desse excipiente, principalmente em medicamentos de uso crônico, pode contribuir para o desenvolvimento de lesões de cárie (XAVIER et al., 2011), uma vez que a sacarose é considerada como o açúcar mais cariogênico (AL HUMAID, 2018).

Os edulcorantes, também chamados de adoçantes, podem ser definidos como produtos formulados com a finalidade de conferir o sabor doce às preparações (RIBEIRO; PIROLLA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2020) mascarando o sabor de alguns fármacos (ARAUJO; BORIN, 2012). Os principais edulcorantes utilizados em medicações são o aspartame, o sorbitol, a lactose, a sacarina e o ciclamato de sódio com o objetivo de prevenir e controlar algumas doenças, como cárie dentária, obesidade e diabetes (ARAUJO; BORIN, 2012).

Os acidulantes são substâncias adicionadas às formulações com o objetivo de aumentar a sua acidez e conferir sabor ácido. Esses adjuvantes desempenham, ainda, outras funções como reguladores de pH, agentes flavorizantes e conservantes, controlando o crescimento e desenvolvimento microbiano (AUN et al., 2011). O consumo frequente de preparações farmacêuticas com conteúdo ácido e baixo valor de pH pode estar relacionado com o aumento da incidência da erosão dentária (SCATENA et al., 2014).

CLASSES TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS

Medicamentos são substâncias com capacidade de desencadear efeitos tóxicos, adversos ou colaterais. Algumas classes podem se tornar fatores de risco para o desenvolvimento da cárie, levando em consideração a frequência de administração e a forma farmacêutica utilizada (SILVA et al., 2021) e da erosão dentária (MAHMOUD; OMAR, 2018). Os medicamentos de uso pediátrico são classificados de acordo com sua ação farmacológica e, entre eles, destacam-se as classes dos analgésicos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos, antibióticos, antitussígenos, broncodilatadores, corticosteroides, expectorantes e ansiolíticos.

Os analgésicos são fármacos indicados para o tratamento de processos dolorosos em crianças e adultos. Já os anti-inflamatórios são prescritos em situações de trauma tissular e inflamação (CARMO et al., 2009), assim como os corticosteroides que também agem em diversos componentes da resposta inflamatória (MACEDO; OLIVEIRA, 2002).

Os anti-histamínicos são indicados principalmente para o tratamento de processos alérgicos (ROCHA JÚNIOR, 2002). Alguns anti-histamínicos apresentam elevado teor de sólidos solúveis totais, o que caracteriza a presença de edulcorantes e açúcares nas formulações, conferindo-lhes potencial cariogênico. Além disso, podem apresentar pH endógeno inferior a 5,5 e alta acidez titulável (LEAL et al., 2015), o que permite considerar a possibilidade da ocorrência de desmineralização dental e, assim, a manifestação de lesões erosivas (SILVA et al., 2015).

Os antibióticos são medicamentos que possuem ação antimicrobiana, sendo indicados para o tratamento de infecções (ADAFRE et al., 2019). A ampla prescrição de antibióticos é preocupante, pois esses medicamentos comumente apresentam açúcar em suas formulações e quanto maior a frequência de uso, maior será o número de desafios cariogênicos a que as estruturas dentárias estarão submetidas. Embora os antibióticos sejam utilizados por períodos curtos, que variam de cinco a 14 dias, a formulação pode ser capaz de promover a desmineralização do esmalte em apenas dez dias de utilização, se o paciente negligenciar a higiene bucal. A identificação de excipientes presentes nos antibióticos líquidos de uso infantil que representam um fator de risco para a cárie dentária ressalta a necessidade da prescrição cautelosa desses fármacos, bem como da orientação quanto ao momento oportuno para a sua administração e a adoção de medidas de higiene bucal (XAVIER et al., 2011).

Os broncodilatadores são formulações farmacêuticas usadas no tratamento de doenças inflamatórias respiratórias caracterizadas por hiper-responsividade brônquica e por limitação do fluxo aéreo (CAVALCANTE; MARTINS; CRUZ, 2002). Esses medicamentos atuam no relaxamento da musculatura lisa podendo afetar o esfíncter esofágico além dos brônquios e, assim, potencializar o refluxo gastroesofágico, que é um fator etiológico reconhecido para a erosão dentária. Além do potencial erosivo, o uso prolongado de medicamentos estimulantes β_2 adrenoreceptores, como o salbutamol, podem levar à diminuição do fluxo salivar, potencializando o seu efeito erosivo (HELLWIG; LUSSI, 2006).

Os antitussígenos são formulações farmacêuticas que atuam no tratamento da tosse (RIZZO; ARAUJO; CRUZ, 2002) e geralmente possuem, em sua composição, grande quantidade de açúcares e aspecto viscoso, podendo apresentar baixos valores de pH e sacarose, o que indica potencial para o desenvolvimento de lesões cariosas (LEAL et al., 2015).

Os expectorantes são fármacos mucoativos e podem ser definidos como agentes que possuem primariamente a capacidade de modificar a produção e a secreção de muco, sua natureza, sua composição e sua interação com o epitélio ciliado. Mucolíticos, expectorantes, fluidificantes, demulcentes e mucocinéticos são terminologias utilizadas como sinônimas e essas formulações podem ser classificadas como promotores do transporte de muco, indutores de secreção reflexa, modificadores das características físico-químicas

das secreções e estimuladores da atividade secretora das glândulas mucosas (RIZZO; ARAUJO; CRUZ, 2002). Alguns xaropes expectorantes podem provocar queda do pH do biofilme dental para um nível abaixo de 5,5 em poucos minutos, podendo ser capaz de promover a desmineralização do esmalte (SANTINHO; WALDOW; SANTOS, 2008).

O uso de ansiolíticos no paciente infantil é indicado apenas quando há presença de ansiedade, medo e fobia. Em relação ao tratamento odontológico, se ocorrer resistência, pode-se indicar um ansiolítico previamente à consulta odontológica. No entanto, ressalta-se que, no atendimento à criança, deve-se dar preferência à abordagem não medicamentosa (CARMO et al., 2009).

SAÚDE BUCAL DA CRIANÇA

A saúde bucal faz parte da saúde geral do indivíduo e a educação em saúde bucal deve se iniciar nos primeiros anos de vida, por meio de medidas de prevenção, como higiene bucal, utilização de fluoretos e o controle da dieta, que interferem no processo de desenvolvimento de doenças bucais (SILVA; SOUZA; TURA, 2006). A utilização de medidas preventivas desde os primeiros anos de vida auxilia no desenvolvimento de hábitos saudáveis que contribuirão para a manutenção da saúde bucal (SILVA; SOUZA; TURA, 2006; GOMES-FILHO; CRUZ; PASSOS, 2009).

PRINCIPAIS AGRAVOS EM SAÚDE BUCAL

CÁRIE DENTÁRIA

Apesar da redução de sua prevalência nos últimos anos, a cárie dentária é considerada um problema de saúde pública (NUNES; SAMPAIO, 2021). A cárie, na primeira infância, é uma doença com alta prevalência, e lesões não tratadas em dentes decíduos afetam mais de 600 milhões de crianças no mundo, gerando impacto na qualidade de vida dessas crianças e seus familiares (BALDASSO et al., 2020).

A cárie dentária é uma doença multifatorial (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; NORONHA et al., 2019; SILVA et al., 2021) e comportamental, que envolve fatores biológicos e psicossociais (BALDASSO et al., 2020), mas que tem como único fator causal específico os açúcares livres (NORONHA et al., 2019; BALDASSO et al., 2020). Todos os demais fatores que estão envolvidos no processo somente modificam a velocidade das propriedades cariogênicas da sacarose (BALDASSO et al., 2020).

Os carboidratos da dieta quando fermentados pelas bactérias acidogênicas do biofilme causam a desmineralização do esmalte. Após a ingestão de carboidratos, especialmente a sacarose, há uma queda rápida do pH no biofilme, o que ocasiona mudanças na

composição da matriz. A exposição frequente ao açúcar conduz à produção contínua de ácido e a consequente desmineralização da estrutura dentária (BALDASSO et al., 2020). Quando a perda mineral é maior que a reposição feita naturalmente pela saliva, surgem as lesões de cárie, inicialmente como manchas brancas opacas, até cavidades ocasionadas pela fratura do esmalte (CARVALHO, 2017).

Com o desenvolvimento de lesões de cárie em estágio mais avançado, a criança pode apresentar um quadro de infecção, dor, desconforto, perda prematura dos dentes, trauma psicológico, limitações sociais e funcionais, prejudicando a sua qualidade de vida. A dor de origem dentária é a consequência imediata mais comum de cáries não tratadas em crianças, limitando suas atividades cotidianas, como comer, dormir e brincar, podendo afetar também seu rendimento escolar (LOSSO et al., 2009; BALDASSO et al., 2020).

As bactérias cariogênicas, particularmente o *Streptococcus mutans*, que são encontradas em biofilmes dentários aderidos à superfície do dente participam do processo de desenvolvimento das lesões cariosas (AL HUMAID, 2018). Trata-se de uma doença resultante do processo de solubilização dos tecidos duros dos dentes, causada pela ação bacteriana e mediada por um fluxo físico-químico de íons dissolvidos em água. A cárie resulta do desequilíbrio dos sucessivos ciclos de desmineralização e remineralização (DES x RE) dos tecidos dentários duros e do suprimento de íons da saliva, como o cálcio e o fosfato (SILVA; SOUZA; TURA, 2006). A perda do equilíbrio DES X RE ocorre quando o pH atinge níveis críticos para o esmalte e a dentina (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

A superfície dentária é constantemente exposta a produtos provenientes da dieta, do metabolismo microbiano e dos produtos de higiene bucal e terapêuticos. O esmalte dentário pode sofrer um processo de desmineralização desencadeado por ácidos do metabolismo da sacarose por microrganismos bucais, além daqueles da própria dieta ou de origem intrínseca, decorrentes da regurgitação. Os fatores dietéticos influenciam o perfil do risco de cárie em função do tipo, concentração e adesividade do carboidrato, bem como da sua frequência de ingestão (NUNES; SAMPAIO, 2021).

Além dos já mencionados, outros fatores podem influenciar no processo de desenvolvimento e progressão da cárie, tais como composição do biofilme, capacidade tampão e fluxo salivar, exposição ao flúor, podendo sua magnitude variar de um indivíduo para outro e também de um sítio para outro. Os carboidratos fermentáveis - incluindo sacarose, glicose, frutose, lactose, maltose e amido - podem ter efeitos locais no processo de desenvolvimento de lesões de cárie, por serem metabolizados pelos microrganismos do biofilme dental, com a liberação de produtos finais ácidos, dos quais o lactato e o piruvato desempenham um papel importante (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

Para a prevenção da cárie, é necessário conhecer sua etiologia e os fatores de risco para seu desenvolvimento (LOSSO et al., 2009). Seu diagnóstico é visual e realizado por meio de exame clínico, podendo ser complementado com exames radiográficos.

É importante avaliar os sinais da atividade da doença, como manchas brancas ou cavidades (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). O controle e a reversão de tal doença são possíveis caso ela seja diagnosticada em estágio inicial, que é a presença de mancha branca de aspecto rugoso e opaco no esmalte dental, sem cavitação. Quando clinicamente se observa a presença de cavidades dentárias, há necessidade de tratamento curativo e preventivo, a fim de modificar as condições que levaram ao desenvolvimento da doença cárie. A evolução da doença é capaz de causar grande destruição dos dentes, ou até mesmo sua perda, podendo resultar em complicações locais, sistêmicas, psicológicas e sociais (LOSSO et al., 2009).

O tratamento da cárie tem por objetivo restabelecer o equilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização das estruturas dentárias, paralisar ou reduzir a progressão das lesões e promover a restauração ou reabilitação, quando necessário. O tratamento deve ser individualizado e compreende: instrução de higiene bucal, incluindo orientações sobre a escovação, uso do fio dental, limpeza da língua e frequência de higienização; remoção profissional de placa por meio de profilaxia; adequação do meio bucal; remoção seletiva do tecido cariado e selamento das cavidades com material restaurador provisório; e remoção de outros fatores retentivos de placa, como restos radiculares. O controle da atividade da doença envolve a avaliação das causas do desequilíbrio identificado e a intervenção sobre os fatores determinantes, o que inclui ações educativas para controle de placa, uso tópico de flúor e aconselhamento dietético (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O conhecimento sobre o mecanismo fisiopatológico da cárie dentária envolve diversos elementos que influenciam a fisiologia da cavidade bucal em condições específicas. As formulações medicamentosas que apresentam sacarose em sua composição e maior viscosidade podem reduzir o *clearance* salivar, o que, associado à capacidade de promover hipossalivação, pode acelerar o processo de desmineralização (SILVA et al., 2021).

Muitas formulações farmacêuticas líquidas apresentam açúcares em sua composição a fim de mascarar o gosto desagradável de alguns ingredientes ativos. O aumento do uso de medicamentos fez com que esses produtos se tornassem uma fonte de intoxicação doméstica, principalmente em crianças, que são atraídas por suas características organolépticas provenientes da adição de açúcares e edulcorantes. Dentre esses, pode-se destacar a utilização de sacarose, sacarina sódica, sorbitol, ciclamato sódico, stevia rebaudiana e aspartame (SANTINHO; WALDOW; SANTOS, 2008).

Os medicamentos líquidos de uso pediátrico podem apresentar, em sua composição, teores elevados de sacarose, bem como baixo pH endógeno, promovendo alta cariogenicidade, pois ensejam uma rápida queda do pH bucal, que é mantido em níveis baixos por longos períodos de tempo, o que contribui para a desmineralização ou inibição do processo de remineralização dos dentes. A etiologia da cárie dentária é

complexa e também está associada à higiene bucal das crianças. Somada a isso, a alta viscosidade dos medicamentos dificulta a capacidade tampão da saliva e o baixo fluxo salivar durante a noite. Alguns fármacos, cujos efeitos colaterais reduzem o fluxo salivar, também tornam as crianças mais suscetíveis à cárie frente ao uso dessas medicações (LEAL et al., 2015).

Na literatura, está documentada a relação entre medicamentos que contêm açúcar e o desenvolvimento de cárie dentária (NEVES; PIERRO; MAIA, 2007; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012). Essa associação tem sido observada especialmente em crianças com doenças crônicas, que necessitam fazer uso de medicamentos por longos períodos de tempo. Uma dieta rica em carboidratos juntamente com uma alta frequência e um uso prolongado de alimentos e bebidas açucarados fornecem as condições ideais para o início do desenvolvimento de cárie (AL HUMAID, 2018). Fatores como o conteúdo em açúcar, a frequência, a dose e o padrão de uso devem ser analisados para se determinar o potencial cariogênico de um medicamento. Além disso, é importante considerar as características de cada indivíduo, como taxa de fluxo salivar e capacidade tampão (ACHARYA et al., 2019).

A perda precoce dos dentes decíduos deve ser evitada, pois são importantes para o adequado desenvolvimento e crescimento dos arcos maxilares, a organização correta da oclusão e a função mastigatória, além de poder acarretar sérias consequências para a dentição permanente (LOSSO et al., 2009). A cárie dentária e, particularmente, a cárie precoce da infância, que possui sua etiologia e evolução já conhecidas, pode ser erradicada ou ter sua evolução controlada, ao se adotarem medidas educativas mais precocemente, através de um trabalho multidisciplinar e multiprofissional. Sabe-se que a orientação de hábitos de higiene, a dieta adequada e o uso racional do flúor podem contribuir para a melhor situação da saúde bucal da criança (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

O flúor é um agente terapêutico que reduz a taxa de desmineralização e aumenta a incorporação de mineral nos tecidos duros dentários. Desde os anos 1970, observa-se o declínio da cárie na população, e esse fato está associado, principalmente, à exposição diária ao flúor durante a escovação dos dentes com dentifrício fluoretado, que deve conter, pelo menos, 1000 ppm de flúor em sua formulação. Crianças abaixo de seis anos de idade, devido à dificuldade em controlar a ingestão acidental de doses potencialmente tóxicas, devem ter acesso ao creme dental fluoretado sob a supervisão contínua dos pais ou responsáveis (NORONHA et al., 2019).

Do nascimento do primeiro dente até os 12 meses, recomenda-se a utilização de uma quantidade de creme dental fluoretado equivalente ao tamanho de meio grão de arroz cru (CARVALHO, 2017); dos 12 meses até os três anos de idade recomenda-se a quantidade equivalente ao tamanho de um grão de arroz (CARVALHO, 2017; NORONHA et al., 2019); e, a partir dos três anos, a quantidade deve ser semelhante a um grão de ervilha (CARVALHO, 2017).

EROSÃO DENTÁRIA

O desgaste dentário é um processo multifatorial (LUSSI; JAEGGI, 2006; ALMEIDA et al., 2020) que pode ser classificado de acordo com sua origem em abfração, abrasão, erosão, ou ainda a união de um ou mais fatores (ALMEIDA et al., 2020). A erosão dentária é definida como uma perda da substância dentária por processo químico que não envolve a participação de bactérias (ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012), tendo como etiologia uma fonte de ácido, que pode ser intrínseca, extrínseca (HELLWIG; LUSSI, 2006; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012; ALMEIDA et al., 2020) ou de fatores idiópáticos (ALMEIDA et al., 2020). O principal fator etiológico extrínseco é proveniente de ácidos presentes na dieta, que são derivados de frutas, bebidas e alimentos ácidos, além de fármacos (ALMEIDA et al., 2020). As três propriedades de um ácido que contribuem para seu potencial erosivo são a quantidade de ácido disponível, a concentração do íon H^+ , e a força relativa do ácido ou facilidade com que ele irá liberar íons H^+ (ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012).

A fisiopatologia da erosão é complexa e possui dois estágios de desenvolvimento. A fase erosiva inicial corresponde ao amolecimento do esmalte e resulta na perda de resistência mecânica e da integridade estrutural. O segundo estágio é denominado de desgaste dentário erosivo e é caracterizado pela desmineralização prolongada da superfície do dente pela ação de forças mecânicas sobre a área amolecida, levando à perda irreversível do esmalte dentário (OLIVEIRA et al., 2017). A erosão dentária resulta em uma superfície dentária lisa e brilhante, com a perda de esmalte e (ou) dentina, que, a depender de seu nível, pode desencadear sensibilidade, dor e danos estéticos (RUIZ et al., 2020).

Os dentes decíduos apresentam diferenças morfológicas em relação aos permanentes por serem menores, e seu esmalte mais fino. Por esse motivo, o processo erosivo atinge a dentina mais precocemente, podendo causar uma lesão avançada após a exposição frequente a ácidos, em comparação com os dentes permanentes. A sobreposição da erosão com atrito e (ou) abrasão é provavelmente mais pronunciada nos dentes decíduos do que nos permanentes (HELLWIG; LUSSI, 2006).

Enquanto, no processo de cárie, o biofilme dentário deve apresentar um pH inferior a 5,5, para a erosão dentária não existe um “pH crítico” correspondente a um valor de pH no qual a solução erosiva é exatamente saturada em relação ao esmalte. Isso depende tanto da solubilidade do tecido mineralizado quanto dos constituintes minerais presentes na solução. Os agentes causadores da erosão geralmente apresentam pH menor que 4,5, ocasionando, inicialmente, o amolecimento da superfície dentária, seguido por dissolução contínua de camada por camada dos cristais de esmalte, culminando em uma perda permanente de volume, podendo nos estágios mais avançados, expor a dentina (BUZALAF; OLIVEIRA; MAGALHÃES, 2017).

Por isso, qualquer estímulo que induza a redução do pH bucal de forma frequente e que entre em contato com a superfície dentária oferece risco de desmineralização por desorganização dos cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, causando a perda dos tecidos mineralizados (SILVA et al., 2021).

Algumas formulações farmacêuticas são ácidas, apresentando baixo pH e alta acidez titulável, podendo atuar como agentes etiológicos extrínsecos para o desenvolvimento de lesões erosivas nos dentes, principalmente se utilizadas com frequência e (ou) por um longo período de tempo (HELLWIG; LUSSI, 2006; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012). Dessa forma, a acidez presente em algumas formulações infantis contribui para agravar seu efeito erosivo, como ocorre com os xaropes infantis com baixo pH que são capazes de desenvolver erosão em esmalte bovino (NEVES; PIERRO; MAIA, 2007).

O uso frequente de medicamentos ácidos, que entram em contato direto com os dentes, foi identificado como um fator etiológico da erosão dentária, não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes (LUSSI; JAEGGI, 2006). Alguns medicamentos, como tranquilizantes, anti-histamínicos e antieméticos podem contribuir para aumentar o risco de erosão ao reduzir a taxa de fluxo salivar e (ou) a capacidade tampão da saliva (HELLWIG; LUSSI, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da dimensão multifatorial da doença cárie e da erosão dentária permite considerar o uso frequente de medicamentos pediátricos, especialmente as formulações líquidas, como fatores de risco para essas condições clínicas. A presença de açúcares, acidulantes e conservantes na composição dos medicamentos pediátricos confere a esses produtos potencial cariogênico e erosivo.

A presença de acidulantes, de açúcar e de seus substitutos nos medicamentos pediátricos constitui uma necessidade para mascarar o sabor desagradável de alguns princípios ativos, bem como para sua conservação. A preferência pelo sabor doce é uma condição inata às crianças, e é, muitas vezes, reforçada por padrões alimentares caracterizados pelo alto consumo de alimentos e bebidas açucaradas e ácidas. A associação desse tipo de perfil alimentar com o uso frequente de medicações que contêm açúcares e ácidos potencializa o risco de cárie e erosão em crianças.

Os profissionais de saúde devem fornecer orientação adequada para a higiene bucal das crianças, especialmente daquelas que apresentam doenças crônicas, após a administração de medicamentos via oral. É imprescindível que instruções claras e objetivas quanto à higiene bucal sejam realizadas após a prescrição de medicamentos, especialmente sob a forma líquida, com baixo pH, conteúdo em açúcar e que diminuam o

fluxo salivar, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da cárie e da erosão dentária, bem como estabelecer hábitos de higiene para a promoção da saúde bucal.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, S. *et al.* Knowledge, attitude, and practice of pediatricians regarding pediatric liquid medicaments on long-term oral health a cross-sectional study in Bhubaneswar, Odisha. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, Mumbai, v. 11, n. 3, p. 540-546, 2019.
- ADAFRE, G. L. *et al.* Introdução e classificação dos antimicrobianos. In: MACHADO, O. V. O. *et al.* *Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas*. Fortaleza: Ed Unichristus, 2019. p. 16-22. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>.> Acesso em: 30 set. 2021.
- AFONSO, A. M. M. *Farmácia clínica em pediatria*. 2013. 98f. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química e Farmácia, Portugal, 2013.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. v. 1.
- AL HUMAID, J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: a literatura. *Int. J. Health Sci*, v. 12, n. 3, p. 75-82, 2018.
- ALCANTARA, D. A.; VIEIRA, L. J. E. S.; ALBUQUERQUE, V. L. M. Intoxicação medicamentosa em criança. *Rev. Bras. Pesqui. Saúde*, Vitória, v. 16, n. 1/2, p. 10-16, 2003.
- ALMEIDA, K. M. F. *et al.* Lesão cervical não cariiosa: uma abordagem clínica e terapêutica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 1, p. 189-202, 2020.
- ARAÚJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Med.*, Brasília, v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012.
- ARORA, R.; MUKHERJEE, U.; ARORA, V. Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children. *Indian J. Pediatr.*, Calcutta, v. 79, n. 6, p. 759-763, 2012.
- AUN, M. *et al.* Aditivos em alimentos. *Rev. bras. alergologia imunopatol.*, v. 34, n. 5, p. 177-186, 2011.
- BALBANI, A. P.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30976-9.
- BALDASSO, C. N. *et al.* Açúcar e saúde bucal: uma revisão crítica da literatura. *Stomatos*, Canoas, v. 26, n. 50, p. 46-55, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. *Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº47, de 8 de setembro de 2009*.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Saúde bucal*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 92 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). (Cadernos de Atenção Básica, 17).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.

BUZALAF, M. A. R.; OLIVEIRA, R. C. de; MAGALHÃES, A. C. Desmineralização-rem mineralização: cárie e erosão dentárias. In: MAGALHÃES, A. C.; OLIVEIRA, R. C. de; BUZALAF, M. R. F. *Bioquímica básica e bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p 183-191.

CARMO, E. D. *et al.* Prescrição medicamentosa em odontopediatria. *Rev. Odontol. UNESP*, Marília, v. 38, n. 4, p. 256-262, 2009.

CARVALHO, D. M. O que o pediatra precisa saber sobre cuidados odontológicos na primeira infância. *Rev. Ped. SOPERJ*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 8-9, 2017.

CASTRO, J. C. *et al.* Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. *J. Einstein*, São Paulo, v. 16, n. 4, 2018.

CAVALCANTE, M. N.; MARTINS, A. C. P.; CRUZ, A. A. Farmacoterapia da asma brônquica. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 76, p. 752-758.

FERNANDEZ, E. *et al.* Factors mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, Basel, v. 3, n. 1, p. 53-72, 2011.

GOLAN, D. E. *et al.* *Princípios de farmacologia - a base fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

GOMES-FILHO, I. S.; CRUZ, S. S. da; PASSOS, J. S. Avaliação da condição bucal: o que é importante para o pediatra saber? In: SILVA, L. R. *Diagnóstico em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 103, p. 1022-1030.

HELLWIG, E.; LUSSI, A. Oral hygiene products and acidic medicines. In: LUSSI, A. Dental erosion. *Monogr. Oral Sci.*, Karger, 2006. cap. 73, p. 112-118.

HUJOEL, P. P.; LINGSTROM, P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 44, n. 18, p. 79-84, 2017.

IONOVA, Y.; WILSON, L. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 15, n. 6, p. 1-13, 2020.

LEAL, W. M. da S. *et al.* Entendendo a relação entre medicamentos de uso pediátrico e cárie dentária. *Rev. Ped. SOPERJ*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 16-21, 2015.

LOSSO, E. M. *et al.* Cárie precoce e severa na infância: uma abordagem integral. *J. Pediatr.*, St Louis, v. 85, n. 4, p. 295-300, 2009.

LUSSI, A.; JAEGGI, T. Dental erosion in children. In: LUSSI, A. Dental erosion. *Monogr. Oral Sci.*, Karger, 2006. cap. 9, p. 140-151.

MACEDO, J. M. S. de; OLIVEIRA, I. R. de. Corticosteróides. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 83, p. 826-841.

- MACHADO, O. V. O. *et al.* *Antimicrobianos*: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: EdUnichristus, 2019. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.
- MAHMOUD, E. F.; OMAR, O. M. Erosive and cariogenic potential of various pediatric liquid medications on primary tooth enamel: A SEM study. *Dent Med Probl.*, v. 55, n. 3, p. 247-254, 2018.
- MEDEIROS, I. A. S.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. *Revista Saúde & Ciência Online*, Paraíba, v. 9, n. 3, p. 117-133, 2020.
- MORAES, D. Q. *et al.* Intoxicação por medicamentos em crianças no ambiente doméstico: revisão sistemática. *Brazilian Applied Science Review*, Curitiba, v. 5, n. 3, p. 1404-1418, 2021.
- NASCIMENTO, J. F.; SANTANA, E. A.; SILVA JÚNIOR, A. C. S. Excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, Macapá, v. 2, n. 1, p. 4-11, 2019.
- NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L. C. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 1295-1300, 2007.
- NORONHA, J. C. *et al.* Saúde bucal na infância e adolescência. *Rev. Med. Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 29, n. 13, p. 86-90, 2019.
- NUNES, P. S.; SAMPAIO, F. C. Avaliação da capacidade tampão salivar em biofilmes dentais in vivo expostos a bebidas ácidas. *Saúde Colet.*, São Paulo, v. 11, n. 62, p. 5224-5229, 2021.
- PABÓN-VARELA, Y.; GONZÁLEZ-JULIO, L. K. *Formas farmacêuticas*. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, n. 12, 2017.
- RAMOS, G.; MORAIS, D. C. M. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. *Foco*, v. 4, n. 5, p. 11-26, 2013.
- RIBEIRO, T. R.; PIROLA, N. F. F.; NASCIMENTO JÚNIOR, N. M. Adoçantes Artificiais e Naturais: Propriedades Químicas e Biológicas, Processos de Produção e Potenciais Efeitos Nocivos. *Rev. Virtual Quim.*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 1-42, 2020.
- RIZZO, J. A.; ARAUJO, N. N.; CRUZ, A. A. Fármacos mucoativos e antitussígenos. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 75, p. 746-751.
- ROCHA JÚNIOR, M. A. Histamina e anti-histamínicos. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 57, p. 566-578.
- RUIZ, D. R. *et al.* *Guia de saúde oral materno-infantil*. Global child dental fund (UK); Sociedade Brasileira de Pediatria, p. 1-30, 2020.
- SAAVEDRA, S. I. *et al.* Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev. Chil. Pediatr.*, Santiago, v. 79, n. 3, p. 249-258, 2008.
- SANTINHO, A. J. P.; WALDOW, C.; SANTOS, S. B. Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos. *Rev. Bras. Farm.*, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 92-94, 2008.
- SCATENA, C. *et al.* In Vitro Erosive Effect of Pediatric Medicines on Deciduous Tooth Enamel. *Brazilian Dental Journal.*, v. 25, n. 1, p. 22-27, 2014.

- SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014.
- SILVA, A. C. *et al.* Potencial cariogênico de medicamentos, fármacos e drogas: uma revisão. *Res. Soc. Dev.*, v. 10, n. 4, p. 1-9, 2021.
- SILVA, C. O. *et al.* Avaliação do potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. *Elet. J. Pharm.*, v. 12, n. 3, p. 15-22, 2015.
- SILVA, E. V. da. Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios. Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – CEBRIM/CFE, *Boletim Farmacoterapêutica*, ano, XII, v. 12, n. 6, p. 1-6, 2007.
- SILVA, J. B. O. R.; SOUZA, I. P. R.; TURA, L. F. R. *Saúde bucal da criança: manual de orientação para profissionais e estudantes da área da saúde*. Minas Gerais: Universidade José do Rosário Velano - UNIFENAS, 2006. 38 p.
- SILVA, L. R. Peculiaridades da Farmacologia em Pediatria. In: SILVA, L. R. *Diagnóstico em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 20, p. 126-146.
- SILVA, P. Absorção das drogas. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002b. cap. 8, p. 32-41.
- SILVA, P. Farmacocinética. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002a. cap. 5, p. 25-27.
- TANAZIO, L. *et al.* Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 37, n. 1, p. 63-68, 2011.
- TAVEIRA, C. C.; GUIMARÃES, R. S. F. Conceitos básicos em farmacologia. In: TAVEIRA, C. C.; GUIMARÃES, R. S. F. *Fundamentos de farmacologia*. Brasília: NT editora, 2014. cap. 1, p. 9-24.
- XAVIER, A. F. C. *et al.* Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 37, n. 4, p. 397-401, 2011.



Companheiros de praia

*Original pintado
com a boca por
Chris Opperman*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

PERIODONTITE E SUA RELAÇÃO COM VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES *RANK*, *RANKL* E *OPG*

Francine Vilma de Oliveira

Camila Alexandrina Viana de Figueiredo

Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A periodontite compreende uma condição inflamatória, caracterizada pela destruição dos tecidos de sustentação dos dentes e iniciada por interações complexas entre microrganismos patogênicos, presentes no biofilme subgengival disbiótico, e a resposta imunológica do hospedeiro. Com a evolução desta doença, as estruturas de suporte dos dentes - que são a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar - ficam comprometidos, o que pode culminar com a perda dental. O osso alveolar é um tecido dinâmico que, fisiologicamente, passa por reabsorção e deposição óssea. Os osteoclastos são as principais células envolvidas na reabsorção óssea, a qual acontece na periodontite em resposta às diversas citocinas, quimiocinas, fatores de transcrição e moléculas coestimuladoras produzidas e liberadas durante a inflamação (ZHAO; IVASHKIV, 2011; LIU; LEMER; TENG, 2000).

No processo da osteoclastogênese, ocorre a estimulação de progenitores de osteoclastos mononucleares pelo Fator de Estimulação de Colônias de Macrófagos (M-CSF) e a ativação do Fator Nuclear- κ B (NF- κ B) por RANKL (Ligante do receptor-ativador do NF- κ B). *RANKL* liga-se ao *RANK* (receptor-ativador do NF- κ B), induzindo a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos maduros que são os que reabsorvem a matriz óssea. A osteoprotegerina (OPG) previne a ligação *RANK-RANKL* por inibição competitiva. O aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias, que ocorre na periodontite, pode elevar os níveis de *RANK* e ativar os osteoclastos, bem como inibir a atividade de OPG (KAJIVA et al., 2010).

Além da periodontite, o sistema *RANK/RANKL/OPG* está associado a várias doenças inflamatórias e ósseas, a exemplo de osteoporose, artrite reumatoide e tumores,

como o câncer de mama (ABDI et al., 2020; ONO et al., 2020; LI et al., 2016), bem como se relaciona à densidade mineral óssea (ZHENG et al. 2016; PANASH et al., 2014). Uma conjunção de fatores ambientais e genéticos está relacionada com a doença periodontal. A identificação dos fatores genéticos e o estudo de genes *RANK*, *RANKL* e *OPG* relacionados com o metabolismo ósseo, podem ser determinantes para o conhecimento do risco clínico significativo de cada paciente. Estes genes, localizados nos cromossomos 18 (*RANK*), 13 (*RANKL*) e 8 (*OPG*), podem ter sua expressão alterada por variações genéticas de nucleotídeo único (SNV), o que pode resultar numa maior susceptibilidade ou proteção para o desenvolvimento de uma doença. Inúmeros estudos mostram a influência desses SNV em *RANK*, *RANKL* e *OPG* na patogênese dessas doenças ósseo-inflamatórias (ZACARIAS et al., 2019; ZHENG et al. 2016; KADKHAZADEH et al., 2013).

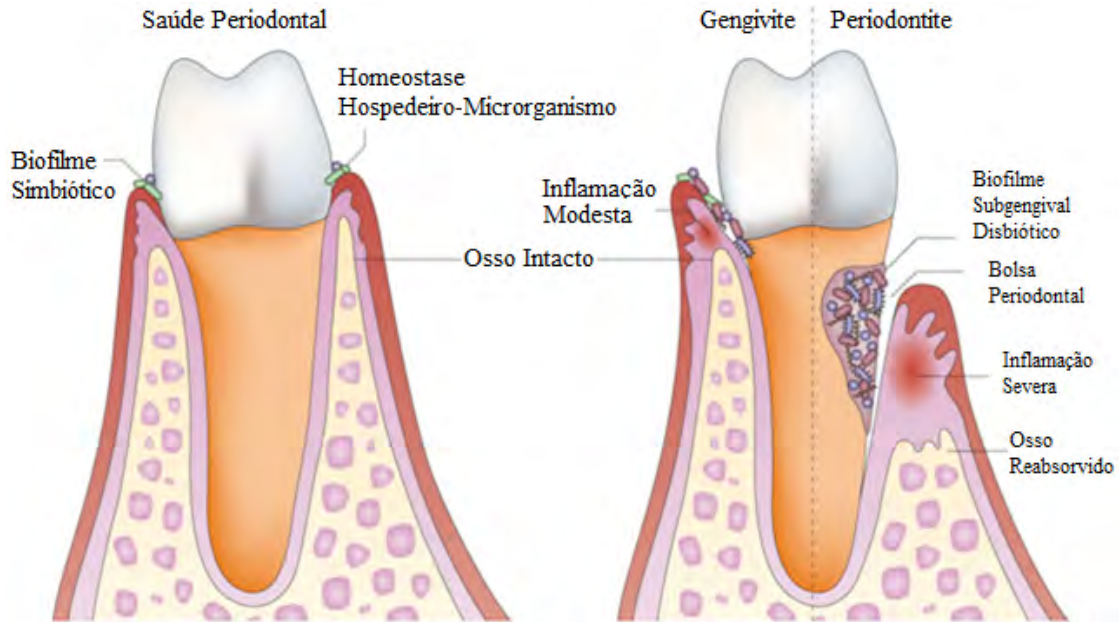
Desse modo, tem havido grande interesse na identificação de variantes genéticas que podem ser usadas para avaliar o risco e/ou a gravidade da periodontite (ZACARIAS et al., 2015; GRAVES; COCHRAN, 2003). Assim, o entendimento acerca da frequência de SNV de genes relacionados a doenças inflamatórias, como a periodontite, pode ajudar a desvendar o caráter de componentes genéticos e explicar a diversidade de fenótipos clínicos entre grupos populacionais, bem como susceptibilidade à doença, o que permite direcionar novas estratégias para o tratamento da periodontite, com base em informações genéticas.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma condição inflamatória que afeta os tecidos de suporte do dentes (osso alveolar, ligamento periodontal, cemento radicular e gengiva), podendo resultar na sua perda e até mesmo ocasionar ou estar relacionada a uma condição inflamatória sistêmica. O início e o desenvolvimento da doença periodontal dependem da interação entre um biofilme dental disbiótico e as respostas imunológicas do hospedeiro (KINANE; STATHOPOULOU; PAPANOU, 2017; HAJISHENGALLIS, 2015) (Fig. 1).

Diversos patógenos estão envolvidos na composição do biofilme dental associado à periodontite (NĘDZI-GÓRA; KOWALSKI; GÓRSKA, 2017). Esses patógenos vivem em complexos dentro da placa dental e foram divididos em grupos, de acordo com os que estavam fortemente relacionados entre si: complexo vermelho, que inclui as bactérias *P. gingivalis*, *B. forsythus* e *T. denticola*; complexo laranja, composto pelas bactérias *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *E. nodatus* e *S. constellatus*; complexo verde, composto pelos microrganismos da espécie *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e *Actinobacillus actinomyces tenacitans*; já *Streptococcus*

Figura 1 – Progressão da periodontite a partir da saúde periodontal. A figura mostra a progressão da saúde periodontal (profundidade do sulco gengival ≤ 2 mm) para gengivite (inflamação periodontal sem perda óssea com profundidade de sulco gengival ≤ 3 mm) a periodontite (formação de bolsas periodontais ≥ 4 mm e perda óssea inflamatória)



Fonte: Adaptada de Hajishengallis (2015).

mitis, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus oralis* fazem parte do complexo amarelo e, por fim, o complexo roxo, que é formado por *Actinomyces odontolyticus* e *Veilonella parvula*. Além da interação entre as bactérias de um mesmo complexo, os complexos estão relacionados entre si, como por exemplo, o complexo vermelho está fortemente relacionado com o laranja. As bactérias do complexo vermelho estão fortemente relacionadas com uma maior profundidade da bolsa periodontal e maior sangramento à sondagem (SOCRANSKY et al., 1998). A presença de *Porphyromonas endodontalis*/*Porphyromonas* spp e *Tannerella forsythia* na bolsa periodontal foram considerados fatores de risco para a doença periodontal. Índices elevados de *Porphyromonas gingivalis* podem ser indicativos de progressão da periodontite (AMALIYA et al., 2015). Já os microrganismos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis* e *Peptostreptococcaceae* sp. e *P. alatalyticus* foram associados à periodontite agressiva (LOURENÇO et al., 2014).

Em estado de saúde, o ambiente oral tem uma infinidade de bactérias e vírus que compõem o ecossistema oral e que convivem numa relação de simbiose entre as várias

espécies do biofilme dental e entre estas e a defesa do hospedeiro. Ainda há um conhecimento limitado acerca dos fatores que mantêm esse equilíbrio e do papel das bactérias comensais para evitar a disbiose, que leva ao desenvolvimento da doença (MEYLE; CHAPPLE, 2015). A mudança do estado saudável para a disbiose parece ser conduzida pelos principais agentes microbianos da comunidade. Os principais patógenos ativos nas comunidades disbióticas são os patógenos do complexo vermelho, por exemplo, *Porphyromonas gingivalis*, os quais apresentam diversos fatores de virulência, como a enzima PAD (peptil-arginina deiminase) que é considerada causadora da forte resposta autoimune na periodontite (DENG et al., 2017).

Os patógenos secretam enzimas e metabólitos que desencadeiam o início do processo inflamatório, causando disfunção e lesão tecidual que causam a gengivite, caracterizada por sangramento, hiperemia e edema. Quando não tratada, a gengivite pode evoluir e ser um estágio que precederá a periodontite (NĘDZI-GÓRA; KOWALSKI; GÓRSKA, 2017).

A resposta inflamatória do hospedeiro frente à agressão dos antígenos bacterianos envolve uma resposta imune inata e adaptativa e ocorre no sentido de defender o organismo de microrganismos invasores, remover substâncias irritantes e está relacionada com o reparo tecidual. Nesse sentido há o envolvimento de uma complexa cascata de mediadores inflamatórios e células; essa resposta geralmente tem início com a vasodilatação, seguida da ativação celular e o aumento da permeabilidade dos vasos. Vários agentes podem promover a vasodilatação: os macrófagos infiltrados no tecido inflamado, secretando óxido nítrico; os fibroblastos do tecido gengival; e principalmente os mastócitos secretando histamina (NĘDZI-GÓRA; KOWALSKI; GÓRSKA, 2017; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

Na lesão inicial da doença periodontal, o epitélio juncional do sulco gengival, mostra poucos neutrófilos, macrófagos e células T primárias. A conversão do epitélio juncional em epitélio da bolsa periodontal acontece em menor grau (ALI et al., 2011). A gengivite apresenta uma disbiose incipiente, onde o biofilme já se apresenta mais espesso e os antígenos desse biofilme vão apresentar seus fatores de virulência como o LPS (lipopolissacarídeo das bactérias *Gram -*). Nesse contexto, há uma resposta proporcional do hospedeiro, com a manifestação de anticorpos, polimorfonucleares, células B e T (MEYLE; CHAPPLE, 2015). Inicialmente, as células T predominam no infiltrado e eventualmente as células B entram em ação à medida que a lesão progride. A conversão em epitélio da bolsa progride, tanto no epitélio juncional, quanto no epitélio sulcular (ALI et al., 2011).

Quando não há tratamento e remoção desse biofilme a inflamação persiste na tentativa de eliminar, geralmente sem sucesso, os agentes patogênicos e fazer o reparo tecidual. Nesse contexto, com a conjugação de fatores ambientais e genéticos que modulam o processo patogênico, inicia-se a perda óssea alveolar, levando à progressão da doença

periodontal. Nessa etapa, há uma franca disbiose, com um biofilme bastante patogênico e uma resposta desproporcional do hospedeiro com grande inflamação (MEYLE; CHAPPLE, 2015). Os neutrófilos estão presentes em enorme quantidade, tanto no sulco gengival, quanto no epitélio juncional. Há ulceração do epitélio da bolsa e degradação óssea (ALI et al., 2011). Nessa resposta inflamatória, há liberação de citocinas, prostaglandinas e metaloproteinases da matriz (MEYLE; CHAPPLE, 2015). As metaloproteinases recrutam ainda mais células inflamatórias para o local da inflamação. Os neutrófilos estimulados são as principais células do sistema imunológico que combatem agentes patogênicos e regulam positivamente a expressão de várias proteinases e enzimas oxidativas, as quais podem degradar componentes da matriz extracelular como *MMP-8*, *MMP-9* e elastase de neutrófilos (ALFAKRY et al., 2016). Sendo assim, pode-se observar na periodontite: vermelhidão, textura alterada e inchaço da gengiva marginal, sangramento à sondagem, maior profundidade à sondagem, destruição das estruturas de suporte dos dentes (ligamento e osso alveolar), recessão da gengiva marginal (que expõe a raiz), aumento da mobilidade e, eventualmente, perda dentária. A dor geralmente se manifesta com exacerbações agudas, devido ao aparecimento de abscessos ou devido à má oclusão causada pelo desalinhamento dos dentes que estão com o suporte debilitado. Porém, a doença periodontal típica é indolor e geralmente os indivíduos só procuram tratamento nos estágios mais avançados (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

METABOLISMO DO TECIDO ÓSSEO

O osso é um tecido dinâmico que sofre constante remodelação devido à ação de células produtoras de osso, os osteoblastos, e células que reabsorvem a matriz óssea, os osteoclastos (NAKASHIMA; HAYASHI; TAKAYANAGI, 2012; TOMPKINS, 2016). Essa remodelação óssea fisiológica ocorre em resposta às mudanças nos níveis de eletrólitos ou forças mecânicas no osso (TOMPKINS, 2016). Contudo, um desequilíbrio entre reabsorção e deposição óssea pode resultar em diversas condições patológicas, como a osteoporose (TOMPKINS, 2016; IQBAL, 2016) e a osteopetrose, respectivamente (TOMPKINS, 2016); e outras como a artrite reumatoide (TOMPKINS, 2016).

A homeostase do fósforo corporal é controlada por um balanço hormonal entre intestino, osso e rim. Os principais hormônios envolvidos nesse processo são o hormônio da paratireoide (PTH), 1,25-di-hidroxitamina-D e o fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF23). São os osteócitos que produzem o FGF23, sendo este hormônio essencial no processo de remodelação óssea. Sua produção é regulada por fatores locais e sistêmicos. São fatores locais os níveis extracelulares de fósforo inorgânico e pirofósforo e a proteína derivada de osteócitos, a esclerostina. Também a 1,25-di-hidroxitamina-D,

sintetizada localmente pelas células ósseas, pode contribuir para a regulação da produção de FGF23. As funções endócrinas de PTH e 1,25-di-hidroxitamina-D exercem o controle sistêmico. Numa situação de equilíbrio do organismo, a esclerostina, por sinalização para-autócrina, regula positivamente a produção de FGF23 pelo osteócito (SAPIR-KOREN; LIVSHITS, 2014).

As células precursoras dos osteoblastos proliferam em resposta a citocinas, como o fator de crescimento I, semelhante à insulina (IGF-I), e o fator de crescimento transformador (TGF β). E a diferenciação dos osteoblastos é estimulada por citocinas osteogênicas como a proteína morfogenética óssea (BMP) e a via de sinalização Wnt, bem como é controlada por fatores de transcrição relacionados ao Runt (Runx)2 e Osterix. Essa diferenciação é inibida pelos antagonistas Wnt Frizzled e esclerostina. Osteoblastos maduros ficam embutidos na matriz óssea e se transformam em osteócitos; estes osteócitos agem orquestrando osteoclastos e osteoblastos e respondem à estímulos como os do hormônio da paratireoide (PTH). A esclerostina e o RANKL estão entre os reguladores mais importantes produzidos pelos osteócitos (IKEBUCHI, 2018; OKAMOTO, 2017; XION et al., 2015; KALAJZIC et al., 2013).

O osteoclasto se origina da diferenciação de células precursoras de monócitos/macrófagos na superfície óssea ou nas suas proximidades (OKAMOTO, 2017). Dois fatores hematopoiéticos estimulam a osteoclastogênese: a citocina relacionada ao TNF (fator de necrose tumoral) RANKL e o fator de crescimento do polipeptídeo CSF-1. Posteriormente, ocorre ativação do RANK na superfície das células precursoras hematopoiéticas. Assim, CSF-1 e RANKL são necessários para induzir a expressão de genes que tipificam a linhagem osteoclástica, incluindo os que codificam fosfatase ácida, resistente ao tartarato (TRAP), catepsina K (CATK), receptor de calcitonina e b3-integrina7, levando ao desenvolvimento de osteoclastos maduros (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003).

Na presença de uma inflamação crônica ou aguda, ocorre um desequilíbrio entre produção e reabsorção de osso (TOMPKINS, 2016), que é promovido pelo eixo do RANKL/RANK/OPG, que regula a diferenciação, a ativação e a sobrevivência dos osteoclastos (TOMPKINS, 2016; BOYCE; XING, 2008). A liberação dos mediadores inflamatórios induz a ativação dos osteoblastos, levando à produção do RANKL, diminuindo a produção de OPG e ativando os osteoclastos, através do aumento de fatores osteoclastogênicos, como o NFATC1 (fator nuclear das células T ativadas) e TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato), o que leva à perda óssea (MALCOLM et al., 2015).

OPG é uma proteína solúvel, membro da família TNF, codificada pelo gene *TNSFRSF11B*, secretado por células de linhagem osteoblástica (IKEBUCHI, 2018; OKAMOTO, 2017), células mesenquimais e células B, que age como um chamariz para RANKL através de seus quatro domínios ricos em cisteína (ONO et al., 2020), funcionando assim como um inibidor de RANK. Assim, a concentração relativa

de RANKL e OPG no osso é um dos principais determinantes de massa e força óssea (BOYCE; XING, 2008).

O receptor para RANKL é RANK, codificado pelo gene *TNFRSF11A*, uma proteína transmembrana do tipo I que é expressa por uma linhagem de células osteoclásticas e por células dendríticas (IKEBUCHI, 2018; OKAMOTO et al., 2017).

A citocina RANKL, também conhecida como fator de diferenciação dos osteoclastos, ODF, TRANCE e TNFSF-1, tem papel importante na diferenciação de linfócitos, produção de células do intestino, termorregulação em mulheres e desenvolvimento de glândulas mamárias (OKAMOTO et al., 2017). Trata-se de uma proteína transmembrana do tipo II, expressa em osteoblastos, condrócitos hipertróficos, células T ativadas e células mesenquimais. Quando o RANKL se liga ao seu receptor, RANK, nas superfícies celulares dos osteoclastos e pré-osteoclastos, promove a formação de osteoclastos, estimulando a proliferação e diferenciação (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015).

Mutações no *TNFRSF11A*, *TNFSF11* e *TNFRSF11B* foram identificadas em indivíduos com doenças como osteólise expansiva familiar, osteopetrose autossômica recessiva e doença de Paget juvenil, respectivamente. Outras doenças associadas ao eixo *RANK/RANKL/OPG* são espondilite anquilosante, fibrodisplasia ossificante progressiva e doença inflamatória intestinal (OKAMOTO et al., 2017).

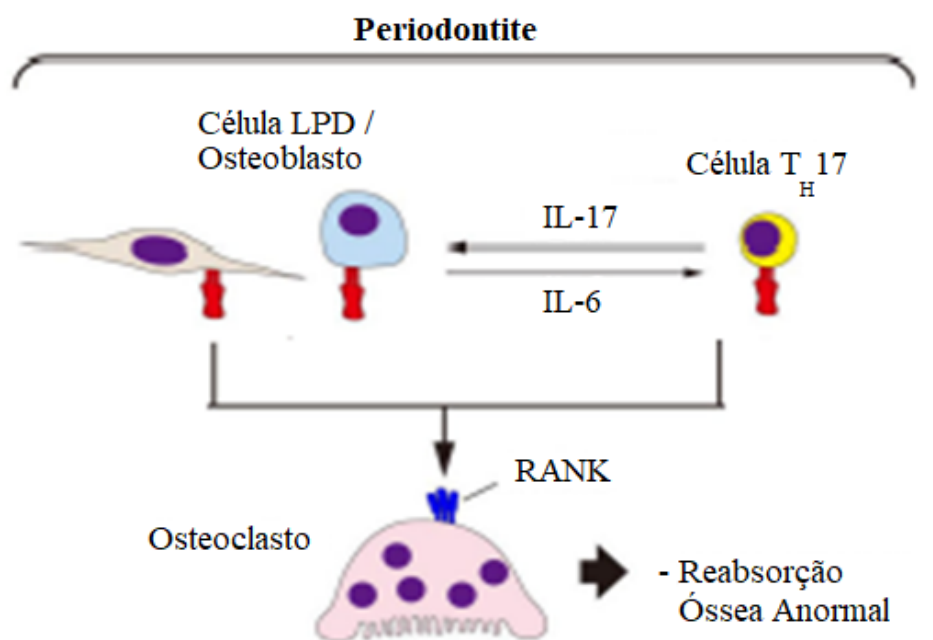
A interação *RANK/RANKL/OPG* também está associada à diabetes, onde há redução das células β pancreáticas, e sabe-se que a osteoprotegerina é capaz de estimular a replicação de células β humanas adultas ao impedir a ligação de *RANK-RANKL*. Assim, medicamentos usados para a osteoporose atuam como anticorpo específico para *RANKL*, e acabam estimulando a produção de células β pancreáticas (KONDEGOWDA et al., 2015).

RANKL tem papel numa série de doenças, como na artrite reumatoide, doença autoimune, onde há a inflamação do líquido sinovial que reveste a articulação, e que, ao longo do tempo, promove danos ósseos. Nessa doença, *RANKL* é expresso principalmente por fibroblastos sinoviais e células T nas articulações de indivíduos com esse distúrbio. Mas é a sua expressão em fibroblastos sinoviais e não em células T que é predominantemente responsável pela formação de osteoclastos e erosões durante a artrite inflamatória (DANKS et al., 2016). As células B de memória também podem produzir *RANKL* e aumentar a atividade de osteoclastos reabsorventes, levando a reabsorção óssea na artrite reumatoide (MEEDNU et al., 2016).

Outra doença que apresenta perda óssea por uma condição inflamatória é a periodontite, onde os tecidos de suporte do dente são afetados e a perda óssea alveolar leva, em muitos casos, à perda dental. A penetração de bactérias através do epitélio oral desperta a resposta imune do periodonto, com a ativação de células, como a Th17, que produzem IL-17, estimulando osteoblastos e células do ligamento periodontal a expressarem

RANKL, bem como outras citocinas inflamatórias, estimulando consequentemente os osteoclastos a reabsorverem osso (ONO et al., 2020) (Fig. 2).

Figura 2 – Periodontite e a perda óssea. Na periodontite, *RANKL* é fornecido principalmente por células do ligamento periodontal (LPD) e osteoblastos. A IL-17 nesses processos é produzida por células Th17 estimuladas por IL-6. A ligação *RANK-RANKL* ativa os osteoclastos, estimulando uma reabsorção óssea anormal



Fonte: Adaptado de Ono e colaboradores (2020).

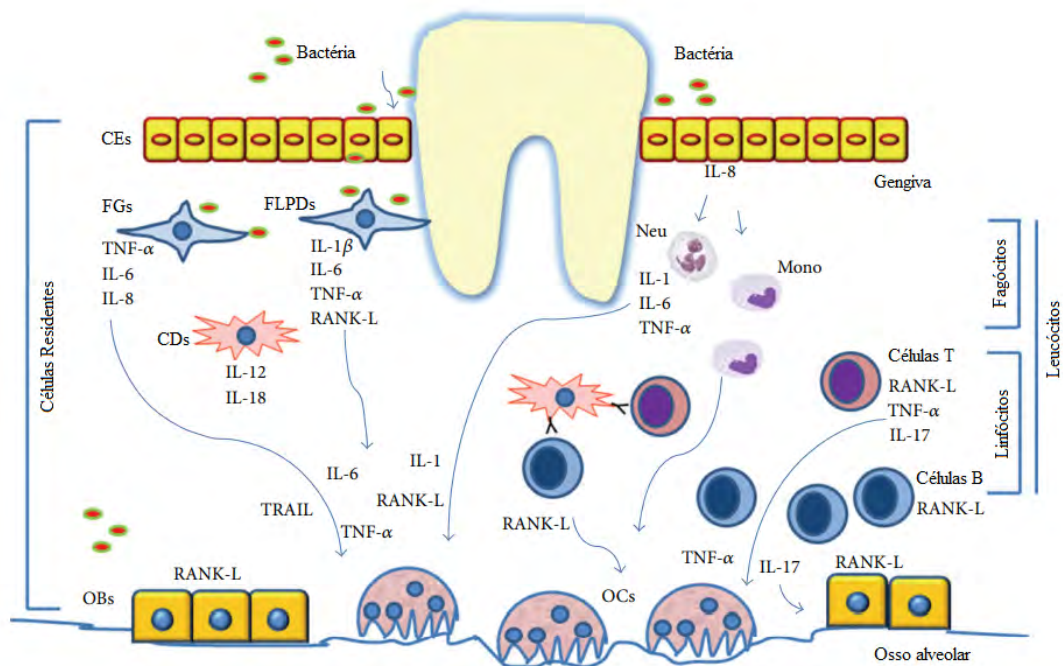
O SISTEMA RANK, RANKL E OPG NOS TECIDOS PERIODONTAIS

A destruição óssea na doença periodontal é mediada pela resposta imune e inflamatória do hospedeiro aos patógenos periodontais. O infiltrado inflamatório nos tecidos moles gengivais e no periodonto produz uma série de citocinas que ativam os osteoclastos, células centrais da reabsorção óssea (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015).

As células residentes do tecido periodontal, incluindo células epiteliais, fibroblastos gengivais, fibroblastos do ligamento periodontal, osteoblastos e células dendríticas, respondem pela imunidade inata do hospedeiro. Essas células respondem à ação dos patógenos periodontais através dos receptores *toll-like*, produzindo citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. As células epiteliais produzem a IL-8, um quimioatraente

para neutrófilos e que aumenta a adesão de monócitos. Os neutrófilos produzem IL-1, IL-6 e TNF- α , já os monócitos podem se diferenciar em osteoclastos. As células dendríticas produzem IL-12 e IL-18 e atuam como células apresentadoras de antígeno para as células B e T. Os fibroblastos gengivais produzem IL-8, TNF- α , IL-6, proteína inflamatória de macrófagos (MIP) -1 alfa e fator derivado do estroma (SDF) -1, que são importantes reguladores do processo inflamatório e do metabolismo ósseo. Os fibroblastos do ligamento periodontal expressam MMPs (metaloproteínas da matriz) e produzem IL-1 β , IL-6, TNF- α e RANKL. Os microrganismos também podem se aprofundar no tecido periodontal e atingir a superfície do osso alveolar, promovendo a expressão da citocina pró-osteoclastogênica RANKL pelos osteoblastos (BENEDETTO et al., 2013) (Fig. 3).

Figura 3 – Rede de citocinas, liberada por células residentes e migrantes (linfócitos e fagócitos), envolvida na reabsorção do osso alveolar



Fonte: Adaptado de Benedetto e colaboradores (2013).

Posteriormente à essa resposta inicial, que dura em torno de 21 dias, inicia-se a resposta inume adaptativa, onde as células apresentadoras de antígeno ativam as células B e T. A maioria das células B nas lesões periodontais expressam RANKL. As células T CD4 produzem as citocinas pró-osteoclastogênicas RANKL e TNF- α e IL-17, que exercem

sua atividade osteoclastogênica, melhorando a expressão de *RANKL* nos osteoblastos. Assim, a principal fonte primária de *RANKL* na doença periodontal são as células Th1 ou Th17, bem como as células B, enquanto as células Treg atenuam a expressão de *RANKL* por outras células T ativadas (BELIBASAKIS; BOSTANCI, 2012).

Nessa fase ativa da doença periodontal, há um desequilíbrio entre a proporção de *RANKL* e *OPG*, com elevada expressão de *RANKL*, comparada com o *OPG*, fazendo com que *RANKL* fique disponível para a ligação com *RANK*. Assim, indivíduos com periodontite, agressiva ou crônica, apresentam valores mais elevados de *RANKL*/*RANK* em relação a *OPG*, devido à inflamação local e à perda óssea (TEODORESCU et al., 2019; ALLAM et al., 2010; BARTOLD; CANTLEY; HAYNES, 2010; CROTTI et al., 2003).

A expressão de *RANKL* é maior em um estágio avançado de periodontite, em comparação à gengivite, demonstrando que *RANKL* desempenha um papel importante na reabsorção óssea alveolar (SUCHANECKA et al., 2017).

O eixo *RANK*/*RANKL*/*OPG* é o centro da regulação do metabolismo ósseo e é um alvo farmacológico atraente para o tratamento da perda óssea patológica. O uso de inibidores de *RANKL* na periodontite, testado em modelos animais, demonstra um efeito protetor na reabsorção óssea alveolar (BARTOLD; CANTLEY; HAYNES, 2010).

FATORES DE RISCO PARA A PERIODONTITE

A presença de diferentes fatores combinados pode determinar, em indivíduos distintos, processos relacionados ao início, progressão e gravidade da DP. Esses fatores podem estar agrupados em: herdados geneticamente; adquiridos, onde se incluem os fatores sociais, educacionais e econômicos; o ambiente que pode ser influenciado pela microbiota oral e quantidade e qualidade do biofilme; além disso, algumas doenças como diabetes *mellitus*, obesidade e asma; e o estilo de vida dos indivíduos, como tabagismo, hábitos de higiene oral e de respirar pela boca, e a dieta (SUCHANECKA et al., 2020; JIANG; LI; ZHU, 2020; HOLTZMAN et al., 2017).

Segundo a classificação de periodontite de 1999 (LINDHE et al., 1999), a periodontite crônica é mais prevalente em adultos (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; EKE et al., 2015), embora a periodontite agressiva possa acontecer em crianças (KINANE; STATHOPOULOS; PAPAPANOU, 2017). O agravamento da periodontite com o avanço da idade está relacionado a diversos fatores. Muitas doenças sistêmicas são fatores de risco para a periodontite, como mencionado anteriormente. E essas doenças têm sua prevalência aumentada com a idade. A resposta imunológica dos idosos também tende a ficar debilitada, assim como podem surgir deficiências físicas e cognitivas que impedem uma correta higiene bucal. Por fim, fatores socioeconômicos também podem impedir o acesso dos idosos ao tratamento odontológico (PERSSON, 2018).

Com relação ao gênero, não há um consenso na literatura sobre a prevalência do gênero feminino ou masculino em relação à periodontite (MARTELLI et al., 2017) e tampouco em relação ao sexo como fator de risco. Os homens parecem ter maior risco da doença periodontal destrutiva do que as mulheres, porém não há uma evolução mais rápida no gênero masculino do que no feminino (SHIAU HJ; REYNOLDS, 2010). Em um estudo retrospectivo que avaliou a eficácia do tratamento com laserterapia guiada pelo perfil microbiano das bolsas periodontais em 2683 indivíduos não foi observada diferença entre gêneros (MARTELLI et al., 2016).

A composição genética específica e os níveis circulantes de hormônios sexuais, somados à diferença na resposta do sistema imunológico, pode ser uma explicação ao fato de os homens terem maior risco para a periodontite crônica. Porém, com o passar da idade e a redução dos hormônios sexuais, principalmente o estrogênio, as mulheres podem apresentar maior susceptibilidade à periodontite e à perda óssea (SHIAU; AICHELMANN-REIDY, 2014; SURI V; SURI, 2014).

A educação em saúde bucal também influencia na higiene bucal e, conseqüentemente na doença periodontal (HOLTZMAN et al., 2017). Níveis socioeconômicos mais baixos relatam sinais mais avançados da doença periodontal e sua maior prevalência (KIM et al., 2018; EKE et al., 2015). Há um estudo mostrando que em pessoas que passaram dos 40 anos sem cuidados com a saúde bucal houve significativo aumento da perda dentária relacionada com a periodontite, o que levou à conclusão da importância de se tratá-la precocemente e cessar o tabagismo (RAMSEIER et al., 2017).

As desigualdades socioeconômicas influenciam no desenvolvimento da doença periodontal, a qual acaba sendo mais severa em homens que não tiveram acesso a uma educação de qualidade, fumantes ou ex-fumantes, que costumam visitar o dentista somente uma vez ao ano ou que não contam com plano de saúde odontológico (HAKEEM; SABBAH, 2019) (HOLTZMAN et al., 2017).

Além dos fumantes apresentarem maior susceptibilidade e gravidade na periodontite, mostram também uma progressão mais rápida, com maior perda de dentes e pior resposta ao tratamento periodontal. O tabaco provoca efeitos oxidativos nos tecidos periodontais, provocando uma supressão do sistema imunológico, promovendo mudanças funcionais nas principais células imunes (NOCITI; CASATI; DUARTE, 2015).

Assim como o tabaco, a obesidade também interfere com a resposta inflamatória do indivíduo, predispondo ao desenvolvimento da doença periodontal. Os adipócitos secretam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que estimulam a produção de proteína C reativa (PCR), alterando a resposta do hospedeiro e levando à maior susceptibilidade da infecção bacteriana (MARTINEZ-HERRERA; SILVESTRE-RANGIL; SILVESTRE, 2017; NASCIMENTO et al., 2014).

Há também uma forte associação entre asma e doença periodontal (MORASCHINI; CALASANS-MAIA; CALASANS-MAIA, 2018), o que leva os indivíduos asmáticos a terem

elevado risco de desenvolvê-la, principalmente aqueles com demandas de emergências médicas, internações e uso de corticoides inalatórios (SHEN et al., 2017). A manifestação clínica da asma provoca diminuição do fluxo salivar, desidratação da mucosa alveolar devido à respiração bucal, alteração da resposta imunológica do paciente, com elevação de IgE no tecido gengival, aumentando a inflamação, determinando o aumento do cálculo dental devido ao aumento dos níveis de cálcio e fósforo na saliva e diminuição da densidade mineral óssea, devido ao uso corticoides inalatórios. Tudo isso contribui para o desenvolvimento e agravamento da periodontite (MORASCHINI; CALASANS-MAIA; CALASANS-MAIA, 2018; SHEN et al., 2017; THOMAS et al., 2010).

Outro fator que pode interferir na periodontite é a ancestralidade, que seria o fato de que certas variantes genéticas podem ser mais prevalentes em grupo racial/étnico do que no restante da população (ROYAL et al., 2010). Nos Estados Unidos, alguns estudos mostram chineses e negros com maior prevalência da periodontite do que brancos (WEATHERSPOON et al., 2016); outros encontraram maior prevalência entre hispânicos e, na sequência, em negros não-hispânicos, depois por asiáticos não-hispano-americanos e por brancos não-hispânicos (EKE et al., 2015).

GENES *RANK*, *RANKL*, *OPG* E VARIANTES GENÉTICAS

Variantes de nucleotídeo único, do inglês *Single Nucleotide Variant* (SNV), são as alterações genéticas encontradas com maior frequência entre os indivíduos (KÖBERLE et al., 2016), afetando mais que 1% da população (KINANE; SHIBA; HART 2005). A função de uma proteína ou sua expressão podem ser modificadas quando há uma alteração na sequência de codificação de um gene (SNV), levando à substituição de um aminoácido. Esse mecanismo resulta em alterações na imunidade inata e adaptativa (KÖBERLE et al., 2016; KINANE; SHIBA; HART, 2005). As diferenças individuais entre diversos fenótipos de uma mesma doença decorrem das respectivas diferenças genéticas atribuídas a variantes genéticas que levam a níveis variados de expressão gênica entre os indivíduos (YU et al., 2021).

Variantes genéticas nos genes *RANK*, *RANKL* e *OPG* têm sido descritos para diversas doenças, em diferentes populações. A população brasileira apresenta grande miscigenação racial, sendo descendente de três grupos raciais principais: africanos, europeus e ameríndios (LIMA-COSTA et al., 2015), recebendo assim influência genética dessas populações, associada também aos polimorfismos.

A diversidade de fenótipos que uma doença pode apresentar também ocorre na periodontite, na qual a patogênese envolve uma complexa interação entre o desafio microbiano e a resposta imunológica do hospedeiro. A resposta imunoinflamatória individual tem grande influência no desenvolvimento da doença e torna-se um gatilho

no processo de remodelação óssea, característico da periodontite. O mecanismo de susceptibilidade individual com doença periodontal parece estar relacionado com variantes em genes que codificam proteínas relacionadas a receptores das membranas celulares do sistema imunológico, bem como mediadores relacionados à reabsorção óssea (ZACARIAS et al., 2019).

Nesse contexto, diversos estudos têm mostrado a associação de variantes genéticas em *RANK*, *RANKL* e *OPG* com a periodontite. Tanto em fibroblastos gengivais humanos, como em células do ligamento periodontal humano, o calcitriol, proveniente da vitamina D, pode induzir significativamente a expressão de *mRNA* e da proteína de *RANKL*. Assim, a razão *RANKL/OPG* foi significativamente elevada sob estimulação do calcitriol, o que pode revelar uma maior suscetibilidade à periodontite (LIU et al., 2020).

Variantes em *RANKL* e *OPG* mostraram-se um risco para periodontite em homens, independentemente dos hábitos de fumar. Os autores não discutiram sobre possíveis fatores relacionados a esta diferença entre gênero, mas observaram que homens carregando o genótipo A/A em *RANKL* e o genótipo C/T em *OPG* apresentaram risco de 100 a 200% maior de desenvolver a periodontite, em comparação com mulheres portadoras dos mesmos genótipos. Notou-se que variantes genéticas que influenciam na resposta inata e no processo de reabsorção óssea foram fatores predisponentes à doença em homens, independentemente do uso do cigarro (ZACARIAS et al., 2019). Ainda no gene *RANKL*, outro estudo encontrou uma prevalência do genótipo CT do rs9533156 significativamente maior no grupo com periodontite crônica (MAGALHÃES DA SILVA et al., 2015). E, em oposição, outra pesquisa em indivíduos diabéticos não encontrou associação entre periodontite e variantes genéticas no gene *OPG* (LUCENA et al., 2013). A incidência de variantes genéticas muda de acordo com a etnia da população estudada, portanto, uma possível associação entre variantes genéticas e doença para uma população pode não ser válida para outra. As discrepâncias entre os estudos podem ser explicadas também pela variação nos critérios de seleção de indivíduos com periodontite e controles. Além disso, há necessidade de estudos que englobem grandes amostras populacionais, para validar os efeitos das variantes com precisão, no que diz respeito ao poder estatístico (TOY; USLU, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A periodontite é uma doença multifatorial e variantes genéticas podem modificar o padrão da resposta imune do hospedeiro. Variantes genéticas nos genes *RANK*, *RANKL* e *OPG* estão associadas a diversas doenças inflamatórias e do metabolismo ósseo, incluindo a periodontite. Sendo assim, o conhecimento dessas variantes e dos impactos regulatórios e funcionais destas, pode ser determinante para o diagnóstico, o

prognóstico e a descoberta de novas estratégias seguras e eficazes na conduta do tratamento da periodontite.

Perspectivas futuras apontam para exames de rastreamento genético que possibilitem identificar indivíduos que tenham variantes genéticas que possam predispor ou proteger ao desenvolvimento da doença, permitindo que melhores estratégias de tratamento e prevenção sejam implementadas.

REFERÊNCIAS

- ABDI, S. *et al.* Association of polymorphisms in RANK and RANKL genes with osteopenia in arab postmenopausal women. *Disease markers*, New York, v. 2020, p. 1-7, 2020.
- ALFAKRY, H. *et al.* Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease. *Journal of Innate immunity*, Basel, v. 22, n. 1, p. 85-99, 2016.
- ALI, J. *et al.* Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmunity Reviews*, Amsterdam, v. 10, n. 7, p. 426-431, 2011.
- ALLAM, E. *et al.* Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in ligature-induced periodontitis in osteoporotic and non-osteoporotic rats. *Journal of Periodontal Research*, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 136-142, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092994/>. Acesso em: 23 abr. 2021.
- AMALIYA, A. *et al.* Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions. *Journal of clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 42, n. 4, p. 325-332, 2015.
- BARTOLD, P. M.; CANTLEY, M. D.; HAYNES, D. R. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology 2000*, Oxford, v. 53, p. 55-69, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403105/>. Acesso em: 23 maio 2021.
- BELIBASAKIS, G. N.; BOSTANCI, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 39, n. 3, p. 239-248, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092994/>. Acesso em: 17 set. 2021.
- BOYCE, B. F.; XING, L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics*, New York, v. 473, n. 2, p. 139-146, 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01658>. Acesso em: 12 nov. 2021.
- BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, San Francisco, v. 423, p. 337-342, 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01658>. Acesso em: 7 set. 2021.
- CROTTI, T. *et al.* Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, Copenhagen, v. 38, n. 4, p. 380-387, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828654/>. Acesso em: 23 maio 2021.
- DANKS, L. *et al.* RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 75, n. 6,

p. 1187-1195, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025971/>. Acesso em: 5 set. 2021.

DENG, Z-L. *et al.* Dysbiosis in chronic periodontitis: Key microbial players and interactions with the human host. *Scientific Reports*, London, v. 7, n. 3703, p. 1-13, 2017.

DI BENEDETTO, A. *et al.* Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical & Developmental Immunology*, Abingdon, v. 2013, p. 503754, 2013. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762091/#:~:text=Periodontal%20disease%20\(PD\)%2C%20or,the%20most%20efficacious%20therapeutic%20approach](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762091/#:~:text=Periodontal%20disease%20(PD)%2C%20or,the%20most%20efficacious%20therapeutic%20approach). Acesso em: 17 set. 2021.

EKE, P. I. *et al.* Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 86, n. 5, p. 611-622, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688694/>. Acesso em: 16 set. 2021.

GIBERTONI, F. *et al.* Evolution of Periodontal Disease: Immune Response and RANK/RANKL/OPG System. *Brazilian Dental Journal*, Ribeirão Preto, v. 28, n. 6, p. 679-687, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211121/>. Acesso em: 16 set. 2021.

GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, Chicago, v. 74, n. 3, p. 391-401, 2003.

HAIJSHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews. Immunology*, v. 15, n. 1, p. 30-44, jan. 2015.

HAKHEEM, F. F.; SABBAH; W. Is there socioeconomic inequality in periodontal disease among 6 adults with optimal behaviours. *Acta Odontologica Scandinavica*, Oslo, v. 77, n. 5, p. 400-407, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919709/#:~:text=Conclusions%3A%20Oral%20health%20behaviours%20marginally,among%20those%20without%20optimal%20behaviours>. Acesso em: 13 maio 2021.

HIENZ, S. A.; PALIWAL, S.; IVANOVSKI, S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*, New York, v. 2015, p. 615486, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065002/>. Acesso em: 1 nov. 2021.

HOLTZMAN, J. S. *et al.* Oral health literacy and measures of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 88, n. 1, p. 78-88, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27523517/>. Acesso em: 16 set. 2021.

IKEBUCHI, Y. *et al.* Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature*, San Francisco, v. 561, p. 195-200, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0482-7>. Acesso em: 7 set. 2021.

IQBAL, J. *et al.* From the gut to the strut: where inflammation reigns, bone abstains. *Journal of Clinical and Investigative*, New York, v. 126, n. 6, p. 2045-2048, 2016.

JIANG, M.; LI, Z.; ZHU, G. The role of autophagy in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Diseases*, Oxford, v. 26, n. 2, p. 259-269, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674085/#:~:text=In%20this%20review%2C%20we%20try,cells%20biology%20and%20periodontal%20tissues>. Acesso em: 16 set. 2021.

KADKHODAZADEH, M. *et al.* Analysis of RANKL gene polymorphism (rs9533156 and rs2277438) in Iranian patients with chronic periodontitis and periimplantitis. *Archives of oral biology*, Amsterdam, v. 58, n. 5, p. 530-536, 2013.

KAJIYA, M. *et al.* Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of Oral Microbiology*, Jarfalla, v. 52, n. 1, p. 162-206, 2010.

KALAJZIC, I. *et al.* In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology. *Bone*, New York, v. 54, n. 2, p. 296-306, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23072918/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

KIM, H.-N. *et al.* H. Socioeconomic status and self-reported periodontal symptoms in community-dwelling individuals: data from the Korea Community Health Surveys of 2011 and 2013. *International Dental Journal*, [New York], v. 68, n. 6, p. 411-419, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869334/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, London, v. 3, n. 17038, 2017. Não paginado.

KÖBERLE, B. *et al.* Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and putative cancer risk. *Archives of Toxicology*, Berlin, v. 90, n. 10, p. 2369-2388, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/304363136_Single_nucleotide_polymorphisms_in_DNA_repair_genes_and_putative_cancer_risk. Acesso em: 6 jun. 2021.

KONDEGOWDA, N. G. *et al.* Osteoprotegerin and Denosumab Stimulate Human Beta Cell Proliferation through Inhibition of the Receptor Activator of NF- κ B Ligand Pathway. *Cell Metabolism*, New York, v. 22, n. 1, p. 77-85, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094891/>. Acesso em: 5 set. 2021.

LI, Y. *et al.* Osteoprotegerin polymorphisms are associated with alcohol-induced osteonecrosis of femoral head in Chinese Han population from Henan province. *Journal of Genetics*, Bengaluru, v. 95, n. 4, p. 983-989, 2016.

LIMA-COSTA, M. F. *et al.* Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). *Scientific Reports*, London, v. 5, n. 9812, p. 1-7, 2015.

LINDHE, J. *et al.* Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Annals of Periodontology*, Chicago, v. 4, n. 1, p. 38, 1999. Disponível em: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/annals.1999.4.1.38>. Acesso em: 16 set. 2021.

LIU, K. *et al.* Preliminary investigation on the molecular mechanisms underlying the correlation between VDR-FokI genotype and periodontitis. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 91, n. 3, p. 403-412, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859389/>. Acesso em: 7 jun. 2021.

LIU, Y. C. G.; LERNER, U. H.; TENG, Y. T. A. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology 2000*, [Oxford], v. 52, n. 1, p. 163-206, 2010.

LOURENÇO, T. G. B. *et al.* Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *Journal of clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 41, n. 11, p. 1027-1036, 2014.

LUCENA, K. C. R. *et al.* Influência dos polimorfismos da osteoprotegerina na suscetibilidade à doença periodontal em indivíduos com diabetes tipo 2. *Revista Odonto Ciência*, Porto Alegre, v. 28, n. 2, p. 41-46, 2013.

- MALCOLM, J. *et al.* IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of RANKL. *Journal of Dental Research*, Alexandria, v. 94, n. 7, p. 968-975, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01658>. Acesso em: 12 nov. 2021.
- MARTELLI, F. S. *et al.* Long-term efficacy of microbiology-driven periodontal laser-assisted therapy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Wiesbaden, v. 35, n. 3, p. 423-431, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740323/>. Acesso em: 4 abr. 2021.
- MARTELLI, M. L. *et al.* Periodontal disease and women's health. *Current Medical Research and Opinion*, London, v. 33, n. 6, p. 1005-1115, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277873/>. Acesso em: 4 abr. 2021.
- MARTINEZ-HERRERA, M.; SILVESTRE-RANGIL, J.; SILVESTRE F.-J. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina Oral, Patología Oral, Cirugía Bucal*, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 708-715, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053651/>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- MEEDNU, N. *et al.* Production of RANKL by Memory B Cells. *Arthritis & Rheumatology*, [Oxford], v. 68, n. 4, p. 805-816, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065002/>. Acesso em: 5 set. 2021.
- MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, [Oxford], v. 69, n. 1, p. 7-17, 2015.
- MORASCHINI, V.; CALASANS-MAIA, J. A.; CALASANS-MAIA, M. D. Association between asthma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 89, n. 4, p. 440-455, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871892/>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- NAKASHIMA, T.; HAYASHI, M.; TAKAYANAGI, H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, New York, v. 23, n. 11, p. 582-590, 2012.
- NASCIMENTO, G. G. *et al.* Relationship between periodontal disease and obesity: the role of life-course events. *Brazilian Dental Journal*, Ribeirão Preto, v. 25, n. 2, p. 87-89, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/MfHJVHPD79hG9dt9mF3h9Rn/?lang=en>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- NĘDZI-GÓRA, M.; KOWALSKI, J.; GORSKA, R. The immune response in periodontal tissues. *Archivum immunologiae & Terapia Experimentalis*, Warszawa, v. 65, n. 5, p. 421-429, 2017.
- NOCITI, F. H.; CASATI, M. Z.; DUARTE, P. M. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v. 67, n. 1, p. 187-210, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25494601/#:~:text=In%20general%2C%20preclinical%20and%20clinical,periodontal%20disease%20compared%20with%20nonsmokers>. Acesso em: 13 maio 2021.
- OKAMOTO, K. *et al.* Osteoimmunology: The conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiological Reviews*, Palo Alto, v. 97, n. 4, p. 1295-1349, 2017. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00036.2016>. Acesso em: 22 jun. 2021.
- ONO, T. *et al.* RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflammation and Regeneration*, Kawasaki, v. 40, n. 2, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006158/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

PANACH, L. *et al.* Replication study of three functional polymorphisms associated with bone mineral density in a cohort of Spanish women. *Journal of Bone Metabolism*, Seoul, v. 32, n. 6, p. 691-698. 2014.

PERSSON, G. R. Periodontal complications with age. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v. 78, n. 1, p. 185-194, 2018. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12227#:~:text=Periodontal%20attachment%20loss%20in%20association,\(35%2D40%20years\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12227#:~:text=Periodontal%20attachment%20loss%20in%20association,(35%2D40%20years).). Acesso em: 16 set. 2021.

RAMSEIER, C. A. *et al.* Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 44, n. 12, p. 1182-1191, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733997/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

ROYAL, C. D. *et al.* Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges, and implications. *American Journal of Human Genetics*, Chicago, v. 86, n. 5, p. 661-673, 2010.

SAPIR-KOREN R, L. G. Bone mineralization is regulated by signaling cross talk between molecular factors of local and systemic origin: the role of fibroblast growth factor 23. *Biofactors*, Amsterdam, v. 40, n. 6, p. 555-568, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352227/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

SHEN, T.-C. *et al.* Risk of Periodontal Disease in Patients With Asthma: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 88, n. 8, p. 723-730, 2017. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387607/#:~:text=Results%3A%20Overall%20incidence%20of%20periodontal,cohort%20\(P%20%3C0.001\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387607/#:~:text=Results%3A%20Overall%20incidence%20of%20periodontal,cohort%20(P%20%3C0.001).). Acesso em: 13 jun. 2021.

SHIAU, H. J.; AICHELMANN-REIDY, M. E.; REYNOLDS, M. A. Influence of sex steroids on inflammation and bone metabolism. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v. 64, n. 1, p. 81-94, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24320957/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SHIAU, H. J.; REYNOLDS, M. A. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 81, n. 10, p. 1379-1389, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20450376/>. Acesso em: 5 abr. 2021.

SILVA, T. M. *et al.* The correlation between ancestry and color in two cities of Northeast Brazil with contrasting ethnic compositions. *European journal of Human Genetics*, Basel, v. 23, n. 7, p. 984-989, 2015.

SOCRANSKY, S. S. *et al.* Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998.

SUCHANECKA, A. *et al.* Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Cigarette Smoking Impact on Oral Health: A Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Abigón, v. 17, n. 9, p. 3192, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211121/>. Acesso em: 16 set. 2021.

SURI, V.; SURI, V. Menopause and oral health. *Journal of Mid-Life Health*, Muambi, v. 5, n. 3, p. 115-120, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195183/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

TEODORESCU, A. C. *et al.* Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *Journal of Immunology Research*, New York, v. 2019, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/jir/2019/6195258.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2021.

- THOMAS, M. S. *et al.* Asthma and oral health: a review. *Australian Dental Journal*, Sydney, v. 55, n. 2, p. 128-133, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20604752/>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- TOMPKINS, K. A. The osteoimmunology of alveolar bone loss. *Connective Tissue Research*, Philadelphia, v. 57, n. 2, p. 69-90, 2016.
- TOY, V. E.; USLU, M. O. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, Mumbai, v. 22, n. 4, p. 445-453, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975946/>. Acesso em: 7 jun. 2021.
- WEATHERSPOON, D. J. *et al.* Racial and ethnic differences in self-reported periodontal disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Oral Health and Preventive Dentistry*, New Malden, v. 14, n. 3, p. 249-257, 2016. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870845/#:~:text=Results%3A%20Chinese%20displayed%20the%20highest,the%20lowest%20prevalence%20\(17.4%25\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870845/#:~:text=Results%3A%20Chinese%20displayed%20the%20highest,the%20lowest%20prevalence%20(17.4%25).). Acesso em: 13 jun. 2021.
- XIONG, J. *et al.* Osteocytes, not Osteoblasts or Lining Cells, are the Main Source of the RANKL Required for Osteoclast Formation in Remodeling Bone. *PLoS One*, San Francisco, v. 10, n. 9, p. 138-189, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393791/#:~:text=These%20results%20demonstrate%20that%20osteocytes,formation%20in%20remodeling%20cancellous%20bone>. Acesso em: 13 ago. 2021.
- YU, J. *et al.* The effect of genetic polymorphisms on treatment duration following premolar extraction. *Scientific Reports*, London, v. 11, n. 1, p. 15942, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94979-8>. Acesso em: 7 jun. 2021.
- ZACARIAS, J. M. V. *et al.* The influence of interleukin 17A and IL17F polymorphisms on chronic periodontitis disease in Brazilian patients. *Mediators of Inflammation*, London, v. 2015, p. 1-8, 2015.
- ZACARIAS, J. M. V. *et al.* The influence of TLR4, CD14, OPG, and RANKL polymorphisms in periodontitis: a case-control study. *Mediators of Inflammation*, London, v. 2019, p. 1-10, 2019.
- ZHAO, B.; IVASHKIV, L. B. Negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by cytokines and transcriptional repressors. *Arthritis Research & Therapy*, [London], v. 13, n. 4, p. 234, 2011.
- ZHENG, H. *et al.* OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenetic Genomics*, Hagerstown, v. 26, n. 1, p. 12-19, 2016.



Palhaço de Carnaval

*Original pintado com
a boca e o pé por
Luigi Calloni*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

VOZ E DEGLUTIÇÃO DE SUJEITOS COM SÍNDROME DE TURNER

lam de Cerqueira Oliveira

Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A Síndrome de Turner (ST) é uma anormalidade dos cromossomos sexuais no sexo feminino, ocorrendo em uma a cada 1.500-2.500 nascidas-vivas e caracteriza-se, citogeneticamente, pela presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual (SAENGER, 1996; MARQUI, 2015), embora outros cariótipos possam estar presentes, evidenciando alterações estruturais no segundo cromossomo X (MARANHÃO, 2008).

A primeira investigação do cariótipo em uma paciente com ST foi realizada na Inglaterra por Ford e colaboradores em 1959 (BEIGUELMAN, 1982). Estes autores encontraram o cariótipo 45,X em uma paciente e o correlacionaram à síndrome. A ST é uma monossomia cromossômica compatível com a vida e pode ser responsável por 15% dos abortamentos espontâneos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2010; LARANJEIRA; CARDOSO; BORGES, 2010).

O diagnóstico genético da ST é feito principalmente por meio do estudo docariótipo, podendo apresentar monossomia do cromossomo sexual (45,X), mosaïcismo cromossômico (45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X (SAENGER et al., 2009; CARNEIRO; ALVES; CARVALHO, 2019).

As portadoras da ST apresentam grande variedade fenotípica e a expressão das manifestações clínicas varia com a idade (CUI et al., 2018). As primeiras características dessa síndrome foram descritas por Ullrich, em 1930, e Bonnevie, em 1934 (NIELSEN; WOHLERT, 1991; SAENGER et al., 2009).

Em 1938, Henry Turner a descreveu com caracterização mais detalhada, sendo as alterações mais frequentes na ST: baixa estatura, disgenesia gonadal, pescoço alado e/ou curto, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fâcies típica, tórax alargado com

aumento da distância entre os mamilos, linfedema, cúbito valgo, tireoidite autoimune, com ou sem hipotireoidismo, anormalidades renais, cardiovasculares e auditivas, além de deficiência cognitiva em algumas atividades, embora a inteligência média seja considerada normal (NIELSEN; WOHLERT, 1991; MANDELLI; ABRAMIDES, 2012).

SÍNDROME DE TUNER E CITOGENÉTICA

A aneuploidia 45,X se deve ao pareamento anormal dos cromossomos sexuais durante a meiose materna ou paterna, perda do cromossomo durante a gametogênese ou nas primeiras divisões mitóticas. Já o mosaicismo justifica-se pela não-disjunção cromossômica, principalmente na mitose resultando em dois ou mais clones celulares (Laranjeira, Cardoso e Borges (2010). De acordo com Carneiro, Alves e Carvalho (2019) cerca de 50% das pacientes com ST apresentam cariótipo 45,X conforme mostra Figura 1. Apesar de se considerar o cariótipo 45,X como o mais prevalente, há evidências de maior frequência de indivíduos com mosaicismo quando se avaliam mais células, outros tecidos e utiliza-se outras ferramentas investigativas como a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) ou a reação em cadeia de polimerase PCR (SOARES et al., 2021).

Figura 1 – Cariótipos observados em pacientes com Síndrome de Turner

| Tipo de Alteração | Cariótipo | N | % | |
|-------------------|---|----|--------|-----|
| Monossomia de X | 45,X | 82 | 51,25% | |
| Mosaicos | 45,X/46,XX | 18 | | |
| | 45,X/46,XY | 03 | | |
| | 45,X/46,X,+mar | 14 | | |
| | 45,X/47,XY,+mar/46,XY | 01 | | |
| | 45,X/47,XXX/46,XX | 02 | | |
| | 45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX | 01 | | |
| | 45,X/47,XXX | 01 | | |
| | 45,X/46,X,i(X)(q10) | 13 | | |
| | 45,X/46,X,r(X)(p22.3;q28) | 04 | | |
| | 45,X/46,X,r(X?)/46,X,t(1;10)(q21;q11.2),r(X?) | 01 | | |
| | 45,X/46,X,idic(X)(q26) | 01 | | |
| | 45,X/46,X,idic(X)(p22.1) | 01 | | |
| | 45,X/46,X,del(X)(q13) | 01 | | |
| | 45,X/46,X,del(X)(p11→pter) | 01 | | |
| | 46,XX/46,X,idic(X)(q22) | 02 | | |
| | | | 64 | 40% |

| | | | |
|--------------|----------------------------------|------------|-------------|
| Estruturais | 46,X,i(X)(q10) | 08 | |
| | 46,X,del(X)(p10) | 01 | |
| | 46,X,del(X)(q26) | 01 | |
| | 46,X,idic(X)(pter→q22::q22→pter) | 01 | |
| | 46,X,+mar | 03 | |
| | | 14 | 8,75% |
| Total | | 160 | 100% |

Fonte: Carneiro, Alves e Carvalho (2019).

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE TURNER

Sabe-se que 1/3 das pacientes são diagnosticadas no período neonatal, 1/3 na infância e as restantes na puberdade, quando são observadas amenorreia e ausência de desenvolvimento sexual, juntamente com outras anomalias (OLIVEIRA et al., 2005). No pré-natal, o diagnóstico pode ser realizado com cariótipo obtido a partir da amostra de vilos coriais ou líquido amniótico e tem risco de perda fetal de 0,5% a 1% associado ao procedimento de coleta do tecido fetal (SAENGER et al., 2009).

A primeira investigação do cariótipo em uma paciente com ST foi realizada na Inglaterra por Ford e colaboradores, em 1959 (BEIGUELMAN, 1982). Esses autores encontraram o cariótipo 45,X nessa paciente e o correlacionaram à síndrome. A ST é uma monossomia cromossômica compatível com a vida e pode ser responsável por 15% dos abortamentos espontâneos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2010; LARANJEIRA; CARDOSO; BORGES, 2010).

Henry Turner, em 1938, publicou um estudo que descrevia pacientes do sexo feminino com a ST (TURNER, 1938). Em 1930, o pediatra alemão Otto Ullrich já tinha relatado um caso de uma menina com oito anos, com sinais sugestivos de ST, motivo pelo qual essa síndrome também é denominada Ullrich-Turner (ULLRICH, 1930).

No Brasil, a idade média de diagnóstico da ST é por volta dos 12 anos e 25,3% e 51,1% das pacientes foram diagnosticadas respectivamente na infância (1-11 anos) e adolescência (12-18 anos), por conta de baixa estatura (CARVALHO et al., 2010; MIGUEL NETO et al., 2011). Por isso, é importante avaliar meninas com baixa estatura, independentemente da presença de quadro dismórfico típico e atraso puberal, com solicitação do exame do cariótipo para confirmação ou exclusão da ST. Jung e colaboradores (2008) e Marqui (2015) enfatizam em seus estudos que neonatologistas e pediatras devem permanecer atentos quanto à possibilidade da existência de síndromes genéticas como a ST, tendo em vista que os principais sinais estão presentes desde o nascimento, mas não são valorizados nessa época.

O diagnóstico depende da confirmação com cariótipo. A ultrassonografia pré-natal, revelando espessamento das pregas nucais, higroma cístico, anomalias renais ou anomalias cardíacas do lado esquerdo também podem aumentar a suspeita pré-natal para a ST (MILBRANDT; THOMAS, 2013).

Consoante Laranjeira, Cardoso e Borges (2010), o diagnóstico da ST deverá ser considerado quando uma criança do sexo feminino apresentar uma desaceleração do crescimento não explicado por outra patologia, mesmo nos primeiros anos de vida.

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma das características da ST é a grande variabilidade fenotípica, sendo manifestada de forma clássica, como atraso no desenvolvimento puberal e do crescimento, e casos com poucos sinais dismórficos e quase indistinguíveis da população geral (CARVALHO et al., 2010; SANTOS et al., 2010).

A baixa estatura é o achado mais comum (CUI et al., 2018; BRASIL. Ministério da Saúde, 2010) e o tratamento consiste nas reposições hormonais, como oxandrozona, hormônio do crescimento e estrogênio (CAREL et al., 2006; SAENGER et al., 2009). De acordo com esses autores, o efeito do tratamento prolongado com hormônio do crescimento pode causar aumento da resistência à insulina e da pressão arterial.

As pacientes têm claramente genitália externa e interna feminina, entretanto o útero é pequeno uma vez que seu pleno desenvolvimento depende de estímulos hormonais (LARANJEIRA; CARDOSO; BORGES, 2010; CARPINI et al., 2012). De acordo com essas autoras, as gônadas são, geralmente, duas fitas fibrosas com ausência de células germinativas ou formações foliculares, onde somente o tecido do estroma do córtex ovariano é detectado.

Os principais sinais na ST, de acordo com Bianco (2009), incluem linfedema de mãos e pés, pescoço curto e alado, baixa implantação de cabelos na nuca, *cubitus valgus*, unhas hipoplásicas e hiperconvexas, micrognatia, palato alto e arcado, baixa estatura, disgenesia gonadal, amenorreia primária, infantilismo sexual, infertilidade, tórax em escudo, hipertelorismo mamário, anomalias cardíacas, a saber, coarctação da aorta e defeitos no septo ventricular, além de distúrbios renais, como rins em ferradura, duplicação uretral e agenesia unilateral do rim. Também podem estar presentes escoliose, hipoplasia do quarto e quinto metacarpos ou metatarsos ou ambos, deficiência auditiva, hipertensão arterial, osteoporose, obesidade, distúrbios visuais, intolerância à glicose, dificuldades de aprendizagem, problemas psicossociais e doenças tireoidianas. A Tabela 1 ilustra achados de dismorfias associadas à ST em diferentes estudos.

Tabela 1 – Dismorfias associadas à ST

| Dismorfias | Araujo e cols. (2010) (%) | Ibarra e Martinez (2016) (%) |
|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Hipoplasia ungueal | 78,5 | 70 |
| Palato ogival | 16,6 | - |
| Retrognatismo | 4,7 | - |
| Cúbito valgo | 22,4 | 70 |
| Pregas epicântica | 9,5 | - |
| Nevos pigmentados | - | - |
| Pescoço alado | 33,3 | 50 |
| Encurtamento do 4° metacarpo | 30,9 | 25 |
| Estrabismo | - | - |
| Pectus excavatum | - | - |
| Baixa implantação de cabelos | 85,7 | 80 |
| Baixa implantação de orelhas | 19 | - |
| Ptose palpebral | - | 11 |

Fonte: Nunes (2020).

PRINCIPAIS DISTÚRBIOS NOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Guedes e colaboradores (2008) elucidam que alterações cardíacas são comuns em pacientes com ST, que muito do aumento da morbidade e mortalidade é devido a elas, conforme reforça Saenger (2001), podendo ser congênitas, variando entre 23-40% dos pacientes ou adquiridas. Alterações podem ser identificadas em ambos os lados do coração, porém as do lado esquerdo são mais comuns. Em comparação com o restante da população, pode ser observado certo padrão para as malformações, sendo a mais frequente a da válvula aórtica bicúspide, seguida pela coarctação da aorta.

Outras malformações congênitas também são encontradas, como prolapso de válvula mitral, distúrbios de condução, estenose e insuficiência aórtica, hipoplasia do coração esquerdo, ducto arterioso patente, comunicações interatriais e interventriculares, estenose de artéria pulmonar, dextroposição cardíaca, drenagem venosa pulmonar anômala e dilatação da raiz da aorta, que é a complicação mais temida, pois podem resultar em aneurisma, ruptura e levar à morte (GUIMARÃES; ANTUNES, 2001).

Estes mesmos autores descrevem que, dentre as anomalias adquiridas, as mais encontradas nessas pacientes (em torno de 24 a 40% das pacientes adultas) são hipertensão arterial sistêmica, doença isquêmica cardíaca - devido à associação da hipertensão com a deficiência de estrógenos, tornando a incidência duas vezes maior que a

da população geral - e dilatação da aorta, que pode ser com ou sem ruptura. Já Guedes e colaboradores (2004) afirmam que a elevada pressão sistólica do sangue, comumente vista em pacientes com ST, acarreta o aumento do diâmetro da raiz da aorta.

Hall, em 1990, descreve em seu estudo que as alterações renais estão presentes em até 30% dos casos. Sendo os rins em ferradura, ectopia renal e duplicação do sistema pielocalicial as características frequentes. No trabalho de Guimarães e Antunes (2001), com amostragem de 60 pacientes, outros achados foram conhecidos, como agenesia renal, dilatação renal, hidronefrose e infecção urinária de repetição. O grupo de pacientes com o maior número de alterações nesse estudo foi o monossômico, sugerindo maior predisposição para tais alterações renais.

Doenças tireoideanas são bem comuns nessas pacientes. A chance de desenvolver o hipotireoidismo autoimune aumenta com a idade, raramente aparece antes dos quatro anos de idade e é mais frequente que o hipertireoidismo (LARANJEIRA; CARDOSO; BORGES, 2010; GUIMARÃES; ANTUNES, 2001). Estudos indicam que discretas deficiências, como o aumento do receptor de fator de necrose tumoral e apoptose mediada em células T de sangue de cordão umbilical, bem como pequenas deficiências na imunidade humoral e celular, combinadas entre si ou com outras pequenas deficiências, podem explicar o aumento do risco de autoimunidade.

Alterações metabólicas também podem ser encontradas nessas pacientes, como a obesidade, a intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2 (GUIMARÃES et al., 2001). Cerca de 95 a 98% das pacientes com ST têm deficiência estrogênica, sendo necessário uso de medicamentos para o início da puberdade e para completar o crescimento, sendo que de 10 a 30% delas secretam hormônios em quantidade suficiente para iniciar a puberdade espontaneamente, permitindo a indução de completa diferenciação sexual secundária, menstruação e, em alguns casos, a gravidez.

GRAVHOLT (2005) e SAENGER e colaboradores (2001) elucidam que cerca de metade das pacientes com puberdade espontânea têm menstruações normais durante aproximadamente 10 anos, quando ocorre então a amenorréia secundária, necessitando de tratamento hormonal após esse período.

A insuficiência gonadal está associada com altos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), na primeira infância (2 a 5 anos) e após o tempo do início normal da puberdade (11 anos), enquanto que durante o período neonatal e o final da infância os níveis de FSH e LH são comparáveis aos de meninas saudáveis. Essa desregulação hormonal ocorre, pois o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (EHHG) encontra-se alterado nessas pacientes e a secreção deficiente ou mesmo inexistente de esteróides gonadais não permite a contrarregulação do eixo resultando no hipogonadismo hipertrófico. (LARANJEIRA; CARDOSO; BORGES, 2010; GUIMARÃES; ANTUNES, 2001).

ACHADOS FONOAUDIOLÓGICOS

De acordo com Chen, Faiaenbaum e Weiss (1981), mulheres adultas com ST tendem a ter um palato ogival juntamente com micrognatia, má oclusão e apinhamento dos dentes. Esses autores citam que, na descrição original do Turner, os sintomas como dificuldade em respirar ou deglutição não estavam presentes nos pacientes estudados. Mathisen, Reilly e Skause (1992) relatou que 70% dos pais de crianças, de várias idades, descreveram dificuldades de alimentação na primeira infância, incluindo regurgitação e vômito.

No que concerne à voz, Menke (2011) descreve que meninas com ST não tratadas tendem a ter a voz mais aguda, que se deve à insuficiência androgênica, baixa estatura e conseqüentemente laringe menor (MENKE, 2011). O uso de oxandrolona junto com o GH auxilia no tratamento tendo efeito diminuição da voz mais aguda (NYGREN et al., 2013).

Os achados audiológicos englobam alterações no lóbulo proeminente, otite média e perda auditiva do tipo neurossensorial. Já as alterações de estruturas oromiofaciais incluem, por exemplo, palato ogival, mandíbula pequena e má-oclusão dentária. O fenótipo inclui ainda complexo craniofacial de pequeno comprimento posterior e aumentado ângulo da base do crânio, assim como retrognatismo (NIELSEN; WOHLERT, 1991; NUSSBAUM; MCINNES; WILLAND, 2001; FAVERO et al., 2017).

Sabe-se que, dentre as manifestações da ST, os órgãos fonoarticulatórios (lábios, dentes, língua, bochecha, palato, nariz) podem estar alterados, por exemplo, apresentando anomalias somáticas, como face triangular, nariz pequeno, palato ogival, maloclusão dentária, retrognatismo e tórax *escavatum* (tórax escavado) (SAENGER, 1996). Nesse sentido, acredita-se que essas alterações anatômicas (incluindo as metabólicas e hormonais) podem causar alterações na respiração, fonação, articulação dos fonemas e ressonância, bem como a disfagia, esta definida como alteração do trânsito de alimentos e/ou secreções da boca ao estômago.

A disfagia, se não detectada precocemente, pode levar à desidratação, à desnutrição, a infecções pulmonares e até mesmo à morte (FURKIM; SACCO, 2008; NUSSBAUM; MCINNES; WILLAND, 2001). Da mesma forma, são as mais diversas alterações vocais, as quais podem comprometer o processo de comunicação e autopercepção do sujeito (BEHLAU et al., 2009). Nesse sentido, faz-se importante conhecer o perfil vocal e de deglutição desses pacientes, já que a alimentação e a comunicação, especialmente a autopercepção da voz como falante, são imprescindíveis tanto para o desenvolvimento biopsicossocial, como das relações interpessoais.

Estudos apontam, como o de Dumancic e colaboradores (2010), que a ST pode ocasionar alterações anatomofisiológicas no crescimento, alterações de cabeça e pescoço, sistema cardiovascular e respiratório, sistemas gastrointestinal e hepático, sistema

endócrino e reprodutor, olhos e ouvidos e sistema osteoarticular e muscular. Sabe-se que a voz e a deglutição são funções que dependem da estrutura e função íntegras para funcionalidade adequada.

Exames objetivos são imprescindíveis para a avaliação adequada da biodinâmica da deglutição. O exame de videofluoroscopia da deglutição é um deles, sendo considerado o exame padrão-ouro, pois avalia todas as fases da deglutição em tempo real (ANÉAS; DANTAS, 2013).

Na literatura fonoaudiológica, há trabalhos que retratam das manifestações fonoaudiológicas globais na ST principalmente as alterações auditivas, todavia, são escassos os estudos que elucidam as características da voz e da deglutição nessa síndrome, tanto por meio da avaliação clínica, quanto da avaliação objetiva da voz e da deglutição. Além disso, número reduzido de estudos que compare se há correlação entre o fenótipo da pessoa com ST e alterações encontradas no sistema estomatognático, como boca, faringe e laringe, que podem dificultar o manejo fonoaudiológico nos cuidados a pacientes com ST. Um estudo tipo relato de caso publicado por Torres e colaboradores (2019) evidencia as principais alterações estruturais encontradas em cabeça e pescoço na ST, incluindo as de cavidade bucal, como mordida abertura anterior e posterior (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 2 – Descrição das principais características apresentadas na Síndrome de Turner

| Alterações Faciais | |
|-----------------------------|---|
| | Crescimento mandibular diminuído; hipoplasia do terço médio |
| | Mandíbula hipoplásica; assimetria facial |
| | Micrognatia; desenvolvimento craniofacial anormal; mandíbula larga; maxila estreita |
| | Inclinação posterior da maxila; palato ogival; retrognatismo |
| Alterações Dentárias | |
| | Oclusão molar distal; maxila estreita; Mordida cruzada; |
| | Maloclusão; Erupção prematura; Maloclusões, erupção prematura; Dentes com tamanho reduzido; Hipoplasia de esmalte |
| | Erupção anormal dos dentes; Alterações de forma |
| | Desenvolvimento dentário anormal; erupção da dentição secundária precoce; má oclusão dentária |
| | Maloclusão; Hipoplasia de esmalte; coroas dentárias com tamanhos reduzidos |

| Condições Sistêmicas | |
|-----------------------------|---|
| | Doença cardíaca congênita; deficiência hormonal; dificuldades no aprendizado; hipotireoidismo; diabetes mellitus |
| | Anormalidades cardíacas; Hipertensão; Anormalidades renais; Desordens gastrointestinais |
| | Obesidade; Doença celíaca; Deficiência de vitamina D; Osteoporose; risco de fratura aumentado; |
| | Doença celíaca; disgenesia gonadal; Hipertensão arterial; atraso no desenvolvimento puberal; infertilidade |
| | Anomalias cardiovasculares; hipertensão arterial; otite média; hipotireoidismo; diabetes mellitus; deficiência imunológica; osteoporose |
| Outras Alterações | |
| | Atraso no crescimento; Surdez |
| | Disgenesia gonadal; Ausência de desenvolvimento mamário; Pescoço curto; Baixa estatura; Tórax proeminente; Unhas hipoplásicas |
| | Baixa estatura; Pescoço em forma de teia; Estrabismo; Ptose palpebral; Anormalidades da orelha externa |
| | Pescoço curto; Encurtamento dos ossos longos; Baixa implantação capilar na nuca; Baixa implantação de orelhas |
| | Baixa estatura; Imaturidade do desenvolvimento sexual |

Fonte: Torres e colaboradores (2019).

Figura 1 – Evidencia má oclusão com mordida cruzada posterior bilateral e mordida aberta anterior



Fonte: Torres e colaboradores (2019)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São escassas as pesquisas que elucidam as características do sistema estomatognático de sujeitos com a síndrome objeto deste estudo. Na literatura, existe pouca produção, principalmente na área da Fonoaudiologia. Identificar as possíveis alterações vocais e de deglutição em pacientes com ST possibilitará ter um olhar direcionado não apenas para as alterações anatomofisiológicas de cabeça e pescoço, como também para o diagnóstico e reabilitação precoce, podendo evitar complicações decorrentes da deglutição como, por exemplo, pneumonias por broncoaspiração, desnutrição, desidratação e até mesmo a morte. Identificar e tratar de modo interdisciplinar as alterações vocais, conforme foi vislumbrado de que a voz agudizada e de aspecto infantil, mesmo em mulheres adultas, pode ser encontrada.

REFERÊNCIAS

- ANÉAS, G. C. G.; DANTAS, R. O. A videofluoroscopia da deglutição na investigação da disfagia oral e faringea. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*, Lisboa, v. 21, n. 1, p. 21-25, 2014.
- BEHLAU, M. *et al.* Validação no Brasil de protocolos de auto-avaliação do impacto de uma disfonia. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, Barueri, v. 21, n. 4, p. 326-332, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pfono/a/9FbVLswbVwqHGstW5Rxydmr/?lang=pt>.
- BEIGUELMAN, B. *Citogenética humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- BIANCO, B. A. V. *Deteção de seqüências cromossomo Y-específicas em portadoras da síndrome de Turner: importância para o prognóstico genético-clínico de gonadoblastoma*. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Endocrinológicas) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
- BRASIL. Portaria nº 223, de 10 de maio de 2010. Estabelece parâmetros para protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Síndrome de Turner. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 31-32, 11 maio 2010.
- CAREL, J. C. *et al.* Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome - influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 91, n. 8, p. 2972-2979, 2006.
- CARPINI, S. *et al.* Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, Rio de Janeiro, v. 56, n. 9, p. 653-657, 2012.
- CARVALHO, A. B. *et al.* Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 121-125, 2010.
- CARNEIRO, L. G.; ALVES, E. S.; CARVALHO, A. F. L. "Treze anos de análises genéticas no Laboratório de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos" *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, v. 18, n. 2, p. 175-182, mai./ago. 2019.

- CHEN, H.; FAIGENBAUM, D.; WEISS, H. Psychosocial aspects of patients with the Ullrich-Turner syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, New York, v. 8, p. 1-203, 1981.
- CUI, X. *et al.* A basic understanding of Turner syndrome: incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable and Rare Diseases Research*, Tokyo, v. 7, n. 4, p. 223-228, 2018.
- DUMANCIC, J. *et al.* Characteristic of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Archives of Oral Biology*, New York, v. 55, n. 1, p. 81-88, 2010.
- FAVERO, S. R. *et al.* Complicações clínicas da disfagia em pacientes internados em uma UTI. *Distúrbio da Comunicação*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 654-662, 2017.
- FURKIM, A, M.; SACCO, A. B. F. Eficácia da fonoterapia em disfagia neurogênica usando a escala funcional de ingestão por via oral (FOIS) como marcador. *Revista CEFAC*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 503-512, 2008.
- GRAVHOLT, C. H. Epidemiological Endocrine and Metabolic Features in Turner Syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 49, n. 1, p. 145-146, 2005.
- GUEDES, A. D. *et al.* O hormônio de crescimento na síndrome de Turner: dados e reflexões. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 757-764, 2008.
- GUIMARÃES, M. M.; ANTUNES, R. A. Intercorrências clínicas na síndrome de Turner. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 4, p. 331-338, 2001.
- HALL, J. G. The management of the adult with Turner syndrome: the natural history of Turner syndrome. In: ROSENFELD, R. G.; GRUMBACH, M. M. (ed.). *Turner syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1990. p. 495-504.
- HELD, K. R. *et al.* Mosaicism in 45, X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Human Genetics*, New York, v. 88, n. 3, p. 288-294, 1992.
- JUNG, M. P. *et al.* Diagnóstico da síndrome de Turner: a experiência do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia – Rio de Janeiro, de 1970 a 2008. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v. 10, n. 1, p. 117-124, 2010.
- LARANJEIRA, C.; CARDOSO, H.; BORGES, T. Síndrome de Turner. *Acta Pediátrica Portuguesa*, Lisboa, v. 41, n. 1, p. 38-43, 2010.
- MANDELLI, A. S.; ABRAMIDES, D. V. M. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na Síndrome de Turner: estudo bibliográfico. *Revista CEFAC*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 146-155, 2012.
- MARANHÃO, M. V. M. Síndrome de Turner e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 58, n. 1, p. 84-89, 2008.
- MARQUI, A. B. T. Síndrome de Turner: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 363-370, 2015.
- MATHISEN, B.; REILLY, S.; SKUSE, D. Oral-motor dysfunction and feeding disorders of infants with Turner syndrome. *Developmental medicine and child neurology*, London, v. 34, n. 2, p. 141-149, 1992. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/1733819/>.

- MENKE, L. A. *et al.* The effect of oxandrolone on voice frequency in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *Journal of Voice*, Amsterdam, v. 25, n. 5, p. 602-610, 2011.
- MIGUEL NETO, J. *et al.* Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 67-72, 2011.
- MILBRANDT, T.; THOMAS, E. Turner Syndrome. *Pediatrics in Review*, Buenos Aires, v. 34, n. 9, p. 420-421, 2013. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/34/9/420/34800/Turner-Syndrome?autologincheck=redirected>.
- NIELSEN, J.; WOHLERT, M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Human Genetics*, New York, v. 87, n. 1, p. 81-83, 1991.
- NUNES, M.R. *Síndrome de Turner: características clínicas e citogenéticas de pacientes diagnosticadas em um serviço de genética clínica*. 2020. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2020.
- NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLAND, H. F. *Thompson and Thompson genetics in medicine*. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- NYGREN, U. *et al.* Voice problems due to virilization in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinical Endocrinology*, Oxford, v. 79, n. 6, p. 859-866, 2013.
- OLIVEIRA, A. W. *et al.* Síndrome de Turner: relato de caso. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Florianópolis, v. 34, n. 3, p. 76-79, 2005.
- SAENGER, P. *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 86, n. 7, p. 3061-3069, 2001.
- SAENGER, P. Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 335, n. 23, p. 1749-1754, 1996.
- SANTOS, V. *et al.* Turner syndrome: from child to adult: a multidisciplinary approach. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa, v. 23, n. 5, p. 873-882, 2010.
- SOARES, J. S.; LAGO, R. M. R. da S.; TORALLES, M. B. P.; MOTA, L. R.; ALVES, E. S.; CARVALHO, A. F. L. de. Searching chromosome mosaicisms in 45, X Turner syndrome: how relevant is it? *Arch. Endocrinol. Metab.*, v. 65, n. 6, p. 739-746, 2021.
- TORRES, L. H. S. *et al.* Síndrome de Turner: características clínicas e relato de uma abordagem cirúrgica. *Archives of Health Investigation*, São Paulo, v. 8, n. 9, p. 494-497, 2019.
- TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, Chevy Chase, v. 23, n. 5, p. 566-574, 1938.
- ULLRICH O. Über Typische Kombinationen bildermultipler Abartungen. *European Journal of Pediatrics*, Berlin, v. 49, p. 271-276, 1930.



Entrada florida

*Original pintado com
a boca e o pé por
Stanislaw Kamiecik*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

SARCOPENIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Aline Pereira Queiroz

Luciana Rodrigues Silva

Maria Ester Pereira Conceição-Machado

CONSIDERAÇÕES PRELIMINAR

A sarcopenia é uma doença constituída por um conjunto de sintomas clínicos que traduzem a perda progressiva e generalizada de força e de massa muscular¹. A etiologia da sarcopenia é multifatorial e pode estar relacionada à diminuição da síntese proteica, perda de proteína e/ou má absorção destes compostos². Apesar de inicialmente a sarcopenia ser uma condição descrita em idosos, novos estudos mostram relação entre doenças crônicas na faixa etária pediátrica, como a doença inflamatória intestinal (DII) com sarcopenia^{3,4}.

A doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU), que são as principais doenças inflamatórias intestinais (DII), podem ocasionar deficiências nutricionais e alterações metabólicas. Estas alterações podem ser decorrentes da redução da ingestão alimentar e restrições alimentares, processos disabsortivos e inflamação crônica que, por sua vez, determinam alterações na composição corporal durante o curso da doença, entre elas a diminuição da massa muscular⁵. No grupo pediátrico, a prevalência de DII vem aumentando de modo expressivo, em todo o mundo⁴.

Em pessoas com DII, a presença de sarcopenia pode ocorrer devido ao processo crônico da inflamação da mucosa, má absorção intestinal, deficiência de micronutrientes como vitamina D, má absorção intestinal, aumento de adiposidade, além de outros fatores como uso de medicamentos e redução de atividade física⁶. Estes fatores, em conjunto, influenciam negativamente o processo de síntese muscular devido à escassez de nutrientes e elevadas concentrações de mediadores inflamatórios. Esta mudança, no turnover proteico, favorece a degradação da proteína com subsequente redução das proteínas miofibrilares e acaba resultando em perda de massa muscular e prejuízo na contração muscular⁷.

A perda de força ou massa muscular inadequadas são fatores de prognóstico ruim para diversas doenças, entre elas as DII, entretanto, ainda são poucos os estudos referentes à DII e sua relação de prevalência de sarcopenia, principalmente na população pediátrica.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é decorrente de vários fatores que provocam alteração na homeostase do microbioma, da resposta imune devido ao processo inflamatório crônico e aumento da permeabilidade intestinal. Estas alterações promovem maior translocação bacteriana e ativação da resposta imunológica que pode ocasionar dano tecidual e prejuízos na absorção de nutrientes⁸. As DII podem ser classificadas em doença de Crohn (DC), colite ulcerativa (CU) e, em poucos casos, colite indeterminada⁵. Suas diferenças são claramente identificadas através de aspectos clínicos, endoscópicos e histopatológicos, contudo a última recebe esta classificação de indeterminada quando seus aspectos endoscópicos e histopatológicos não ficam claros quanto à extensão e ao tipo de lesão. A DII tem um curso clínico variável com períodos de exacerbações agudas e crônicas, com remissões das lesões e processo inflamatório⁶.

A DC e a CU são diferenciadas pelo local de acometimento das lesões e pela extensão do comprometimento intestinal. A DC pode ocorrer em qualquer segmento do aparelho gastrointestinal desde a boca até o ânus e provoca inflamação salteada com presença de úlceras aftóides ou transmuralis. Devido a esse quadro não é incomum complicações como estenoses, fístulas e abscessos⁶. A CU, por sua vez, envolve principalmente a mucosa do intestino grosso, comprometendo reto e colo de forma contínua⁹ decorrentes de um processo inflamatório crônico e que se iniciam na faixa etária pediátrica em torno de 25% dos casos. As crianças, em geral, apresentam quadros iniciais mais graves e extensos da doença e importante comprometimento nutricional. Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos evidenciaram um aumento da incidência dessas patologias. Objetivo: avaliar uma série de casos de crianças e adolescentes com doenças inflamatórias intestinais, atendidas em um ambulatório especializado no Estado da Bahia, no ano de 2012. Metodologia: os pacientes foram selecionados através de busca ativa dos prontuários, com os seguintes critérios de inclusão: acompanhamento regular no serviço, diagnosticados no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2012, com critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e/ou histopatológicos que comprovassem o diagnóstico de doença inflamatória intestinal. Resultados: foram selecionados 30 pacientes e houve predominância do diagnóstico de RCU, quando comparada à DC (60% e 40%, respectivamente).

A incidência mundial da DII na faixa pediátrica varia entre 0,5 a 23/100.000¹⁰. Verburg et al.¹¹ relataram, em sua revisão, que até 15% dos pacientes com DC são

diagnosticados antes dos 20 anos. Dados da região europeia trazem que a taxa de incidência da DC na faixa pediátrica está em média de 9 a 10 por 100.000 habitantes e da CU é de 8,2 por 100.000 habitantes^{12,13}

O diagnóstico das DII leva em consideração a história clínica, o exame físico e laboratorial, além da endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia com histologia sistemática (biópsias)⁵.

As crianças, de forma geral, apresentam quadros mais graves e extensos da DII quando comparados com adultos, assim, o diagnóstico precoce das DII e a instituição do tratamento adequado, principalmente na faixa pediátrica, é extremamente importante, visto que nesta fase ocorre intenso crescimento e desenvolvimento corporal. Vale destacar que o sintoma mais comum na CU é o sangramento retal e urgência fecal, já na DC, além da dor abdominal, diarreia e anemia, ocorre comprometimento nutricional como atraso do crescimento¹⁴.

Em pediatria, as DII apresentam maior prevalência de manifestações extraintestinais como retardo no crescimento, desnutrição e redução da densidade mineral óssea. Acredita-se que estas complicações sejam decorrentes da redução de ingestão alimentar, má absorção intestinal e quadro de diarreia crônica¹⁵. Além disso, o intenso processo inflamatório na mucosa intestinal contribui para redução da absorção de nutrientes, o que aumenta a suscetibilidade à deficiência de micronutrientes, principalmente ferro, zinco, vitamina B12, folato, vitamina D e cálcio¹⁴. Ainda foi identificado que pacientes pediátricos com DII, apresentaram altas taxas de depleção de massa muscular¹⁷.

Pacientes pediátricos com DII, com inadequação do estado nutricional, apresentam prognóstico ruim, menor resposta ao tratamento e maior risco de morbidade e mortalidade. Além do retardo no crescimento, desnutrição e deficiências específicas de micronutrientes, como citado anteriormente, é possível identificar também sobrepeso e obesidade nos pacientes com DII pois, a frequência no uso de corticoide pode causar diminuição da massa magra e aumento da adiposidade¹⁶.

Entre pacientes pediátricos com DII avaliados em um ambulatório de referência em Salvador (BA), 20 a 85% apresentavam algum sinal de alteração do estado nutricional, dentre eles: parada no crescimento e desenvolvimento puberal, baixo peso e deficiências vitamínicas. Os comprometimentos nutricionais citados foram relatados principalmente nos pacientes com DC; nos pacientes com CU foi possível identificar ainda sobrepeso e obesidade¹⁵.

Outro estudo também identificou que os pacientes com DC apresentaram maior grau de desnutrição (75%) em comparação com os de CU (62%). Acredita-se que este achado seja devido ao impacto da gravidade e extensão das lesões frequentes na DC que interferem de forma mais importante na absorção dos nutrientes e na determinação de perdas intestinais⁶.

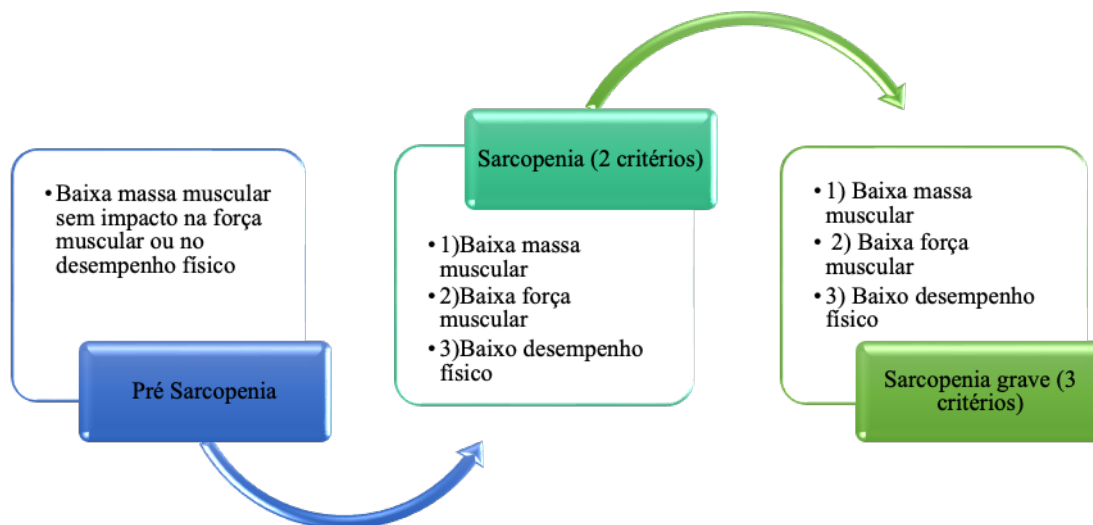
SARCOPENIA: CONCEITO, FATORES PREDISPOANTES, DIAGNÓSTICO

A sarcopenia, inicialmente, foi descrita em pacientes idosos e, atualmente vem sendo associada a diversas outras condições clínicas, podendo ser identificadas em todas as fases de vida, incluindo na pediatria. O conceito de sarcopenia, na infância e adolescência, é uma temática recente com dados ainda escassos na literatura³. Segundo o Consenso Europeu sobre Sarcopenia¹, a sarcopenia foi caracterizada por declínio progressivo e generalizado da massa e da função muscular, associada à fragilidade, incapacidade e aumento do risco de mortalidade. Ela pode ser classificada em sarcopenia primária, quando está relacionada ao envelhecimento e secundária quando é proveniente de causas não relacionada à idade¹.

As causas de sarcopenia não relacionada à idade, são decorrentes de inatividade física (repouso prolongado no leito, baixa atividade física diária / habitual, sedentarismo), doença catabólicas (falência avançada de órgãos, doenças inflamatórias, malignidade, endocrinopatia) ou alterações nutricionais (dieta inadequada, má absorção, alterações gastrointestinais, anorexia induzida por drogas)¹⁸.

O diagnóstico de sarcopenia normalmente é realizado pela presença de déficit de massa muscular associado à baixa força muscular ocorrendo de forma simultânea³. Segundo os critérios atuais do Grupo Europeu de Estudos de Sarcopenia em Pessoas Idosas, (EWGSOP) a sarcopenia pode ser diagnosticada quando há concomitantemente a presença de baixa massa muscular, além de baixa força muscular ou baixo desempenho físico. Situação clínica na qual os três critérios estejam presentes é caracterizada como um quadro sarcopenia grave¹, conforme apresentado na figura 1:

Figura 1 - Diagnóstico de Sarcopenia conforme critérios do Consenso de Sarcopenia, 2019



Fonte: Adaptada de Cruz-Jentoft e colaboradores.¹

A mensuração da massa muscular pode ser realizada por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) ou métodos mais simples e econômicos como bioimpedância e antropometria^{2,19}.

A avaliação da força muscular é feita através da força de preensão manual (FPM) medida através da dinamometria. Sua medição é simples, precisa e se correlaciona com a força de outros compartimentos do corpo, além disso, seu resultado tem boa associação com estado nutricional, identificação prévia de quadro de desnutrição e distrofia muscular^{19,20}.

O desempenho físico pode ser medido de várias maneiras como o teste de velocidade, teste do sentar-levantar, entre outros. O teste de velocidade da caminhada é uma das formas utilizadas por ser uma avaliação prática e seu resultado ter boa correlação com o diagnóstico de sarcopenia¹. Porém, para pediatria ainda não há consenso sobre qual o melhor teste para avaliação da aptidão física.

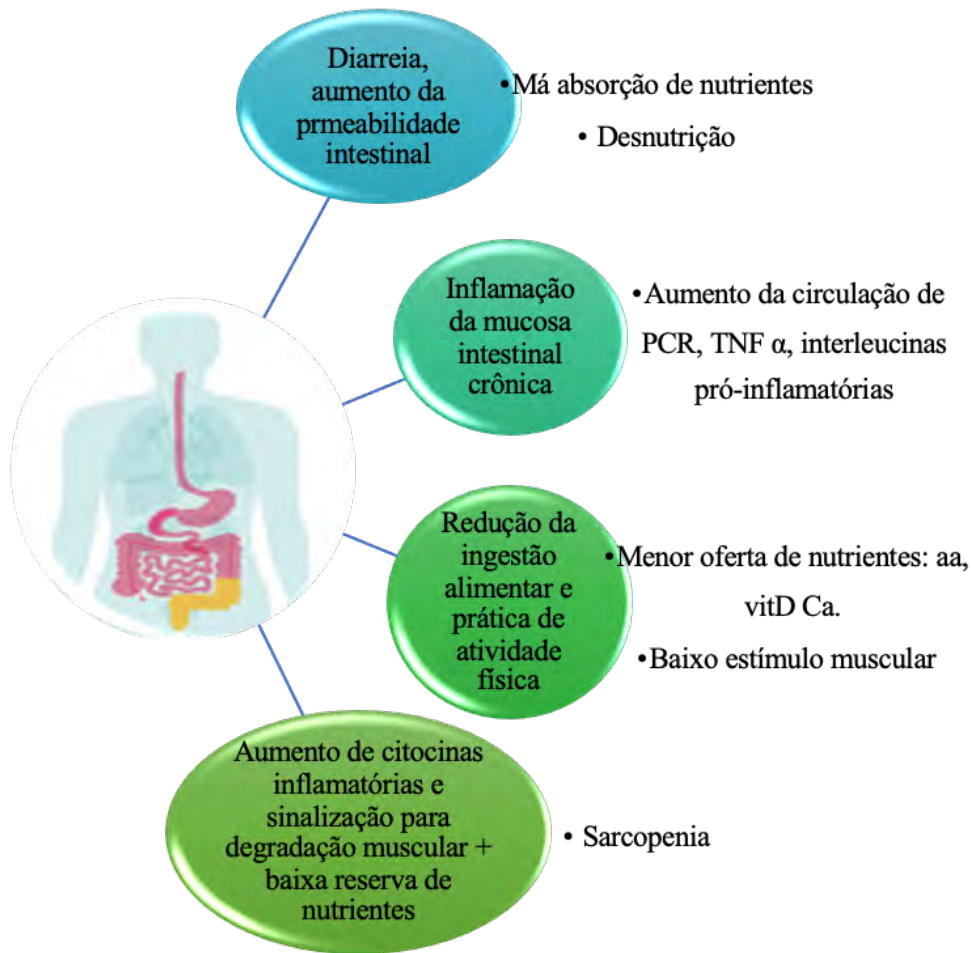
A sarcopenia pode estar associada a quadros de desnutrição energético proteica, condição recorrente nas doenças crônicas⁶ e ainda presente concomitante com a obesidade caracterizando um quadro de obesidade sarcopênica²⁰. Além disso, sua presença pode trazer graves consequências para a saúde como má qualidade de vida, incapacidade física gerando desequilíbrio e quedas, osteoporose, taxas mais altas de infecção em pós-operatório, prolongamento de hospitalização e aumento do morbidade e mortalidade^{2,19,21}.

Dessa forma, a presença de sarcopenia na primeira infância, na infância e na adolescência e suas implicações adversas à saúde podem determinar consequências para o longo da vida. Por isso, é preciso identificá-la precocemente, sobretudo na fase pediátrica, principalmente na presença de doenças crônicas.

SARCOPENIA EM PEDIATRIA E NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

A DII provoca múltiplas alterações no funcionamento gastrointestinal como aumento da permeabilidade intestinal, diarreia, menor absorção de nutrientes entre eles vitaminas e aminoácidos e baixa ingestão alimentar. Estas alterações associadas ao processo inflamatório crônico e inatividade física^{5,6,22}, contribuem para aumentar significativamente a presença de sarcopenia, como apresentado na figura 2.

Figura 2 - Fatores que influenciam a sarcopenia na DII



Fonte: Autoria própria.

Legenda: Proteína C reativa (PCR), Fator de necrose tumoral alfa (TNF α), aminoácidos (aa), vitamina D (VitD), cálcio (Ca).

O estado nutricional é muito importante no combate à infecção, inflamação e adequada reserva muscular, uma vez que a desnutrição afeta muitos pacientes com DII. Estudos relatam que 65 a 75% dos pacientes com DC e em 18 a 62% dos pacientes com UC, apresentam um estado de desnutrição, devido aos fatores como má absorção, efeitos colaterais de esteroides e aumento no gasto de energia basal devido ao estado inflamatório⁷²³. Dessa forma, com a desnutrição instalada, há significativa mudança na composição corporal com perda de peso, de massa muscular e esquelética e aumento de gordura visceral²⁴, contribuindo para um quadro de sarcopenia associado a DII.

Estudos vem apresentando forte relação entre doenças crônicas e inflamação crônica na determinação da sarcopenia^{2,3}. Em pessoas com doença inflamatória foram identificados níveis altos da proteína C reativa e demais marcadores inflamatórios como interleucinas (IL) -1, 6, 12, 18 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α)^{6,21}. A presença desses mediadores inflamatórios parece regular a via de sinalização do turnover proteico promovendo maior degradação e menor síntese muscular, pois atuam na redução significativa no fator de crescimento tipo insulina I (IGF1) plasmático e muscular em resposta às concentrações elevadas de TNF-alfa e IL-6, citocinas que causam resistência ao hormônio de crescimento (GH) no fígado e músculos, induzindo a regulação negativa da via da proteína alvo da *rapamicina* (mTOR) com ativação de ligantes de ubiquitina e expressão de enzimas envolvidas na degradação de proteínas, em particular atrogina-1 e outras proteases levando a associação ao quadro de sarcopenia^{7,24}.

Outros fatores, como baixa ingestão proteica e deficiência de micronutrientes como cálcio e vitamina D, contribuem para a etiologia e maior expressão da sarcopenia. Além de terem papel na homeostase do sistema ósseo, a vitamina D, por sua vez, tem um importante papel anti-inflamatório e foi identificado que, em pacientes com DII, sua concentração está inversamente proporcional a altas concentrações de biomarcadores pró-inflamatórios circulantes como interleucina-6, fator de necrose tumoral (TNF) - α e proteína C reativa (PCR)²⁵.

Uma revisão sistemática com objetivo de avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com DII e a correlação entre sarcopenia e necessidades de cirurgia e resultados cirúrgicos identificou que 42% dos pacientes com DII tiveram um diagnóstico de sarcopenia detectado com avaliação radiológica da composição da massa corporal e tiveram um risco aumentado de necessidade cirúrgica com altas taxas de complicações pós cirúrgica²⁶.

Foi identificada, em população adulta com DII, a prevalência de 52% para sarcopenia nos pacientes com DC e de 37% nos pacientes com CU. No entanto, para população pediátrica, os dados sobre sarcopenia na DII ainda são escassos⁶.

O estudo de Mangus et al.², realizado com população pediátrica de 6 meses a 19 anos, portadoras de doenças crônicas (intestinais, hepáticas e renais) identificou que crianças com insuficiência intestinal tiveram uma redução de 24% na massa muscular. Além disso, a redução da massa muscular estava associada a maior comprometimento clínico, como maiores taxas de infecção e complicações pós-operatória².

Lurz et al.²⁷, realizou um estudo prospectivo com 69 crianças entre 0 a 18 anos, comparando um grupo de pacientes submetidos a transplante hepático (23 crianças) e um grupo controle de crianças submetidas a procedimento cirúrgico (46 crianças). Os autores identificaram, por meio de imagens de tomografia computadorizada, reserva de massa muscular em nível lombar, significativamente menor no grupo com a doença crônica (p=0,004), representando presença de sarcopenia nessa população²⁷.

Rezende et al.³, estudando 85 crianças e adolescentes com doença hepática entre 6 a 19 anos, identificou a presença de sarcopenia em 40% nesta população. As autoras ainda mostraram que 54,1% dos pacientes apresentaram comprometimento da força muscular, além de déficit nutricional e ganho de tecido adiposo³.

Davies et al.²⁸, com objetivo identificar o balanço proteico do músculo esquelético em uma coorte de pacientes pediátricos com doença de Crohn em diferentes fases do tratamento, encontrou menor massa muscular apendicular ($p = 0,034$), maior fadiga muscular ($p = 0,014$) e menor consumo de proteína ($p = 0,026$) do que em pacientes saudáveis. Os autores relataram que estes pacientes apresentam menor resposta a estímulo proteico o que favorece a baixa reserva muscular independente da fase de atividade da Doença de Crohn²⁸.

Dessa forma, crianças e adolescente que cursam com inflamação crônica e alterações gastrointestinais impostas pela DII podem aumentar significativamente o risco de desenvolver sarcopenia. Ainda há poucos dados sobre sarcopenia em pediatria e doenças inflamatórias intestinais, além disso existe heterogeneidade na definição dos métodos para avaliação da composição corporal e ausência de dados normativos da força muscular específicos para a idade e gênero para essa população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce das DII na população pediátrica é muito importante no intuito de prevenir maiores complicações clínicas, necessidade de intervenção cirúrgica e comprometimento do crescimento e desenvolvimento físico. Além disso, compreender e identificar a presença da sarcopenia, neste grupo de pacientes, se torna de grande importância clínica, pois possibilitará intervenções efetivas e terapia nutricional adequada para prevenir uma piora do prognóstico clínico e promover melhora da saúde e qualidade de vida destes pacientes. Dessa forma, ainda são necessários estudos sobre sarcopenia na DII pediátrica devido à escassez de dados sobre esse tema, tanto na literatura nacional quanto internacional.

REFERÊNCIAS

1. CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, London, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.
2. MANGUS, R. S. *et al.* Severe Sarcopenia and increased fat stores in pediatric patients with liver, kidney, or intestine failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, New York, v. 65, n. 5, p. 579-583, 2017.

3. REZENDE, I. F. B. *et al.* Sarcopenia in children and adolescents with chronic liver disease. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Rio de Janeiro, v. 96, n. 4, p. 39-46, 2020.
4. ADAMS, D. W. *et al.* Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm. Bowel Dis.*, Hoboken, v. 23, n. 7, p. 1182-1186, 2017.
5. SDEPANIAN, V. L. *et al.* (ed.). *Doença inflamatória intestinal em pediatria*. São Paulo: Editora Mazzoni, 2019. v. 1, p. 1-164. (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB).
6. DHALIWAL, A. *et al.* Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 1-17, 2021.
7. SCALDAFERRI, F. *et al.* Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol. Res. Pract.*, [s. l.], v. 2017, 2017.
8. CONSENSO sobre tratamento da doença inflamatória intestinal. *Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)*. 2010.
9. LIMA, M. M. *et al.* Perfil de pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais, atendidos em ambulatório de referência na cidade de Salvador. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, v. 12, n. 3, p. 337, 2013.
10. SÝKORA, J. *et al.* Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 24, n. 25, p. 2741-2763, 2018.
11. VERBURGT, C. M. *et al.* Nutritional therapy strategies in pediatric Crohn's disease. *Nutrients*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 1-20, 2021.
12. ROBERTS, S. E. *et al.* A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J. Crohns Colitis*, Amsterdam, v. 14, n. 8, p. 1119-1148, 2020.
13. VAN RHEENEN, P. F. *et al.* The Medical management of paediatric crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohns Colitis*, Amsterdam, v. 15, n. 2, p. 171-194, 2021.
14. MELO, M. do C. B. de *et al.* Intestinal Inflammatory disease in childhood. *Rev. Méd. Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 26, supl. 2, p. 35-44, 2016.
15. SANTOS, G. M. dos.; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 403-411, 2014.
16. FORBES, A. *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.*, Oxford, v. 36, n. 2, p. 321-347, 2017.
17. THANGARAJAH, D. *et al.* Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v. 42, n. 2, p. 142-157, 2015.
18. DIONYSSIOTIS, Y. *et al.* Sarcopenia: from definition to treatment. *Hormones*, Basel, v. 16, n. 4, p. 429-439, 2017.
19. CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, London, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

20. STEFFL, M.; CHRUDIMSKY, J.; TUFANO, J. J. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 12, n. 5, p. 1-9, 2017.
21. OOI, P. H. *et al.* Pediatric Sarcopenia: a paradigm in the overall definition of malnutrition in children? *J. Parenter. Enter. Nutr.*, United States, v. 44, n. 3, p. 407-418, 2020.
22. SANTOS, G. M. dos.; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 403-411, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.04.008>. Acesso em: 10 out. 2021.
23. PIZZOFERRATO, M. *et al.* Characterization of sarcopenia in an IBD population attending an Italian gastroenterology tertiary center. *Nutrients*, [s.l.], v. 11, n. 10, p. 1-10, 2019.
24. NARDONE, O. M. de *et al.* Inflammatory bowel diseases and sarcopenia: the role of inflammation and gut microbiota in the development of muscle failure. *Front. Immunol.* [s. l.], v. 12, 2021.
25. NIELSEN, O. H. *et al.* Managing Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 394-400, Oct. 2019.
26. RYAN, E. *et al.* Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.*, Hoboken, v. 25, n. 1, p. 67-73, 2019.
27. LURZ, E. *et al.* Sarcopenia in children with end-stage liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, New York, v. 66, n. 2, p. 222-226, 2018.
28. DAVIES, A. *et al.* Reduced skeletal muscle protein balance in paediatric Crohn's disease. *Clin. Nutr.*, Edinburgh, v. 39, n. 4, p. 1250-1257, 2020.



Pintura Floral

*Original pintado
com a boca por
Shih-Feng Chen*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

OBESIDADE INFANTIL E A FUNÇÃO AUDITIVA: INFLUÊNCIA DO PERFIL LIPÍDICO NA AUDIÇÃO

Morenah Gomes Lôbo
Caio Leônidas Oliveira de Andrade
Crésio de Aragão Dantas Alves

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Indivíduos com alterações metabólicas como a obesidade podem apresentar sintomas auditivos, vestibulares ou ambos, visto que estruturas labirínticas, principalmente a estria vascular, apresentam atividade metabólica intensa, sendo extremamente sensível aos níveis de oxigênio, glicose e disponibilidade de ATP para manutenção de potencial endococlear (CAPELA; CAPELA, 1996).

A perda auditiva tem sido apontada como um efeito deletério secundário a tal distúrbio metabólico em decorrência do comprometimento da função vascular dos vasos sanguíneos que nutrem o sistema auditivo (DHAND et al, 2017).

Por conseguinte, prejuízos ao sistema auditivo em idades precoces ocorre de forma silenciosa (BARBOSA, 2015), sendo os impactos negativos provocados pela privação sensorial no desenvolvimento das habilidades comunicativas e da aprendizagem uma das principais consequências (TANAMATI; BEVILACQUA; COSTA, 2012).

OBESIDADE INFANTIL

A obesidade infantil (OI) constitui-se em uma condição patológica e não-transmissível, com evolução para doença crônica degenerativa, caracterizada pelo peso elevado para a altura e idade em decorrência do acúmulo excessivo de gordura corporal em indivíduos com idade igual ou inferior a 12 anos, com potencial para acarretar prejuízos à saúde dos indivíduos. Diversos fatores estão intrinsecamente relacionados com a OI, sendo os aspectos genéticos e comportamentais os que apresentam maiores influências para o surgimento desse agravo. Adicionalmente, especula-se que acontecimentos na fase pré e pós-termo,

tais como: nutrição inadequada ou o excesso de peso da genitora, período reduzido da amamentação, bem como a introdução de alimentos de forma indevida podem estar relacionados com o surgimento do quadro (BRASIL. Ministério da Saúde, 2021).

A investigação do risco de obesidade é realizada por meio de dados antropométricos como peso (P), estatura (E), circunferências e dobras, dos quais obtém-se os índices P/I, E/I, IMC/I, segundo a idade (I) e sexo (SBP, 2019). O excesso de peso infantil é determinado quando atinge o mínimo de 15% acima do peso de referência para a idade cronológica. O diagnóstico também pode ser realizado por meio do índice de massa corporal (IMC), uma relação matemática entre peso de uma pessoa, em quilogramas, dividido ao quadrado de sua altura, em metros, (Kg/m^2) (WHO, 2021).

De acordo com a equação, um indivíduo passa a ser classificado como obeso quando o IMC for maior ou igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, sendo os valores entre 25 e $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ considerados sobrepeso. Para essa forma de medida, os valores de normalidade situam-se entre 18,5 e $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ (SBEM-SP, 2021).

Ainda conforme o IMC, essa condição clínica pode ser classificada em obesidade de grau leve (30 a $34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), moderado (35 a $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) ou grave/mórbida ($\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$) (SBEM, 2018).

Especialmente no público pediátrico, o método mais utilizado para classificar o grau da obesidade é o escore Z-IMC, o qual indica a posição relativa do valor do IMC da criança entre aquelas da mesma idade e sexo conforme descrito no Quadro 1 (ABESO, 2019). O escore Z permite a comparação de um valor específico com a população, levando-se em conta o valor típico e a dispersão (VICENTE, 2009).

Quadro 1 - Comparação entre os diferentes graus de obesidade em relação ao escore Z do índice de massa corporal

| Z-IMC | Grau |
|--------------------|-----------------|
| $\geq +3$ | Obesidade grave |
| $\geq +2$ | Obesidade |
| $\geq +1$ e $< +2$ | Sobrepeso |
| ≥ -2 e $< +1$ | Peso normal |

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica - ABESO (2019).

Dados epidemiológicos apontam que a obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo. Estima-se que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, destes 700 milhões apresentam obesidade (ABESO, 2021). Segundo os dados, desde a década de 70, as taxas de obesidade vêm triplicando, tendo aumentado cerca de cinco vezes entre crianças e adolescentes, atingindo pessoas de todas as idades

e grupos sociais (OMS, 2021), com elevação de sua prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, associada às doenças crônicas não-transmissíveis que vêm afetando mais precocemente crianças e adolescentes (SBP, 2019).

Nas Américas, a prevalência da obesidade tem seguido o percurso mundial, apresentando elevadas taxas, onde 62,5% dos adultos têm sobrepeso ou obesidade. Entre crianças e adolescentes, na faixa etária de 5 a 19 anos, a prevalência foi de 33,6%, enquanto que crianças menores de cinco anos, o percentual chegou a 7,3% (OMS, 2021). No Brasil, em 2018, verificou-se que 18,9% das crianças menores de dois anos possuíam excesso de peso (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019).

Estima-se que em 2030 o país passará para a quinta posição no *ranking* de países com o maior número de crianças e adolescentes com obesidade. Diante disso, no intuito de reduzir os índices de obesidade infantil, o Ministério da Saúde tem produzido documentos a fim de auxiliar profissionais e gestores trabalhadores do Sistema Único de Saúde no cuidado de pessoas obesas (SUS) (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019).

Na infância e na adolescência, o excesso de peso está correlacionado diretamente ao desenvolvimento de problemas respiratórios, perfil lipídico alterado, hipertensão arterial, doença cardiovascular, resistência à insulina, distúrbios psicológicos e aumento do risco de fraturas ósseas, bem como maior probabilidade de morte prematura e incapacidade na vida adulta (WHO, 2021). A obesidade infantil predispõe precocemente o indivíduo à aterosclerose em decorrência das inflamações vasculares provocadas pelos mediadores inflamatórios liberados pelos tecidos adiposos (SBP, 2019).

Há evidências, também, de frequentes problemas otorrinolaringológicos relacionados ao excesso de peso em crianças, como: apneia obstrutiva do sono, asma, hipertrofia adenotonsilar e refluxo gastresofágico. Este último ocorre pelo fato de a obesidade favorecer o aumento da pressão intragástrica, reduzindo o tônus do esfíncter esofágico inferior, o que diminui a contração esfíncteriana, possibilitando o retorno de substâncias através do esôfago. Como consequência, há uma reação inflamatória no trato respiratório superior e na orelha média, situação que favorece o surgimento de otite média ou perdas auditivas permanentes (AHMED; ARJMAND; SIDELL, 2014).

Por tanto, entende-se que a obesidade é uma doença multifatorial, por vezes silenciosa e quando não prevenida, pode ocasionar impactos negativos ao indivíduo, influenciando diretamente nas despesas públicas e, portanto, na economia do país. (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017).

OBESIDADE E AUDIÇÃO

A deficiência auditiva constitui-se na perda parcial ou total da capacidade de detectar e perceber os estímulos acústicos do ambiente, pode ter como origem e/ou fator de risco

a obesidade, isso por que o excesso de acúmulo de gorduras corporal tem repercussões significativas sobre funções vasculares que podem acometer órgãos sensíveis e altamente vascularizados, como o sistema auditivo (DHANDA; TAHERI, 2017).

Nesse sentido, para que haja um bom funcionamento do sistema auditivo é necessário um fluxo sanguíneo adequado e boa oxigenação das células responsável pela audição. Nos indivíduos obesos, isto pode não ocorrer devido ao excesso de tecido adiposo que pode reduzir o fluxo sanguíneo coclear, induzindo ao enrijecimento e a constrição das artérias auditivas internas. Este processo pode, em última análise, levar à perda auditiva do tipo sensorineural através da indução de estria vascular e morte celular (DHANDA; TAHERI, 2017; JUNG et al., 2018).

A obesidade também pode induzir a alterações ateroscleróticas, modificando ao estado de rigidez e/ou elasticidade da vascularização dos vasos sanguíneos, acarretando no desenvolvimento de uma microangiopatia na artéria labiríntica, deixando a cóclea vulnerável a isquemia transitória (JUNG et al., 2018) e/ou a hipóxia, o que aumenta a probabilidade desses indivíduos adquirirem prejuízos auditivos (MAZUREK et al., 2003).

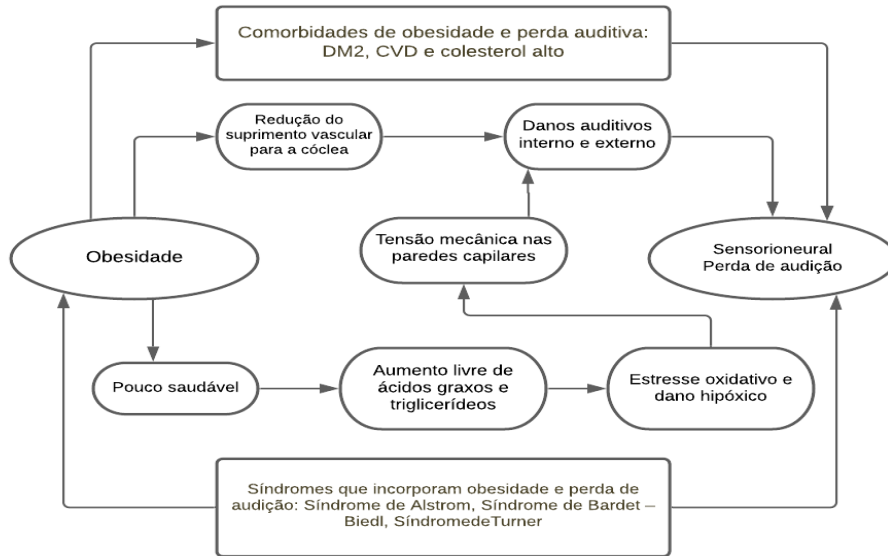
Acredita-se que a deficiência de adiponectina, uma proteína secretada pelo tecido adiposo, especificamente os adipócitos diferenciados (ESCRIVÃO, 2019) presentes na obesidade visceral, seja capaz de provocar a diminuição do fluxo sanguíneo coclear, como também aumentar a densidade capilar da estria vascular e reduzir a distribuição energética para as células. Estudos ainda relatam que a adiponectina também induziu a atividade apoptótica elevada por hipóxia em linhagem de células auditivas (TANIGAWA et al., 2014).

O estresse oxidativo secundário ao desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a ativação das defesas antioxidantes decorrente do aumento das taxas de triglicérides e ácidos graxos livres no organismo, oriundos de uma dieta alimentar rica em calórica, pode ser apontado como uma das prováveis causas de danos ao sistema auditivo em indivíduos obesos (DHANDA; TAHERI, 2017) (Figura 1).

Há evidências ainda, embora inconclusivas, de que níveis elevados de lipídios na corrente sanguínea constitui-se em um fator de risco para a perda auditiva do tipo sensorineural (HWANG et al., 2009).

Sob outra perspectiva, a secreção de mediadores inflamatórios como o TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, proteína quimioatraente de monócitos-1, pelo tecido adiposo influencia no aumento do processo inflamatório nos indivíduos obesos (GREENBERG; OBIN, 2006; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). O aumento da produção de citocinas inflamatórias, interferon- γ e concentrações elevadas de leptina podem reduzir a imunidade do indivíduo e potencializar o risco para infecção. Assim, as alterações nos mediadores inflamatórios e infecções repetidas pode predispor os indivíduos obesos ao surgimento de otites médias de efusão (LEE; YEO, 2009).

Figura 1: Alimentação pouco saudável ocasiona aumento dos radicais livre, ácidos graxos e triglicerídeos que podem estar relacionados ao estresse oxidativo e dano hipóxico da cóclea



Legenda: DM2 – diabetes tipo 2; CVC – doença cardiovascular

Fonte: Adaptação de Dhanda e Taheri (2017).

A literatura sugere que obesidade na infância está associada a limiares auditivos mais altos em todas as frequências e uma probabilidade de, aproximadamente, duas vezes mais de apresentar rebaixamento centrado nas frequências mais baixas (CURHAN et al., 2013). Porém, também há relatos de prejuízos em frequências altas e/ou frequências médias, relacionadas à fala, podendo esses indivíduos apresentar configuração audiométrica que varia entre ascendente, descendente ou em entalhe (ENGDAHL et al., 2015). Perdas auditivas unilaterais têm sido relatadas, porém, estão associadas à uma lesão auditiva inicial, podendo, com o passar do tempo, progredir e afetar ambas as orelhas (ANIL et al., 2013).

Perdas auditivas com rebaixamento em frequências médias e altas, quando não detectadas e tratadas de forma precoce, comprometem o comportamento social dos indivíduos, deixando-os mais vulneráveis a ter dificuldades acadêmicas e desempenho inferior na linguagem oral, quando comparados aos normo-ouvintes da mesma faixa etária (SCINICARIELLO et al., 2019).

IMPACTO DA DEFASAGEM AUDITIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A audição é o pré-requisito para a aquisição e o desenvolvimento da linguagem. A existência de uma privação sensorial, em quaisquer períodos da vida, tem potencial para prejudicar o adequado desenvolvimento da linguagem e da fala (GATTO; TOCHETTO, 2007).

No processo de aprendizagem, as perdas auditivas influenciam no seu estágio inicial, pois a audição é uma das bases para o desenvolvimento da leitura e da escrita. É comum se observar que diante da privação auditiva, as crianças apresentem capacidade mais lenta de leitura (SERRANO, 2018), pois o sistema auditivo desempenha um papel fundamental no processamento acústico, na aprendizagem, na percepção e na compreensão da fala e da linguagem (TORQUATO, 2012).

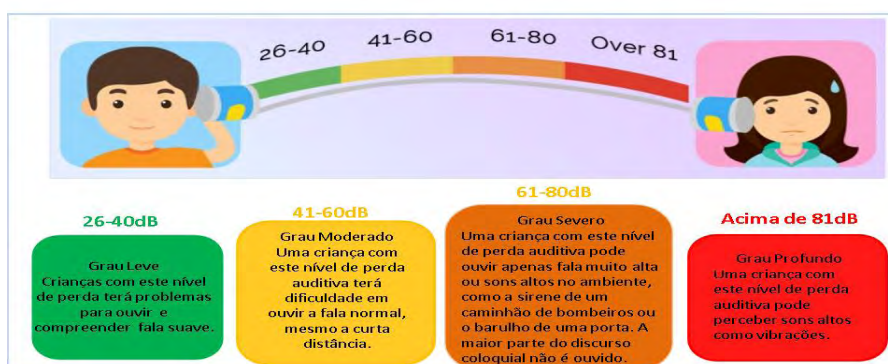
O diagnóstico precoce e a intervenção rápida são fundamentais para assegurar à criança deficiente auditiva um melhor desenvolvimento das habilidades cognitivas, auditivas e da linguagem, posto que a deficiência auditiva é incapacitante e oferece obstáculos ao desenvolvimento global infantil, gerando impactos significativos para a criança, a família e a sociedade (THEUNISSEN; SWANEPOEL, 2008; YOSHINAGAITANO; THOMSON, 2008).

A perda auditiva apresenta variados graus, segundo o acometimento dos limiares auditivos e os seus impactos biopsicossociais são diretamente proporcionais a sua forma de apresentação, exercendo influências diversas na linguagem conforme o grau da deficiência auditiva (NORTHERN; DOWNS, 2005) (Figura 2).

A perda auditiva de grau leve tem efeito importante na comunicação, na aquisição da linguagem e no sucesso educacional. Crianças com esse grau de perda auditiva pode apresentar atenção reduzida, atraso leve na linguagem e na fala, as palavras são ouvidas, mas os sons não são facilmente discriminados, especialmente quando a voz está distante ou baixa. Esses indivíduos, geralmente, são considerados distraídos e têm dificuldades na comunicação, quando expostos a ambientes ruidosos (SPERI, 2013). É frequente também as crianças apresentarem trocas de fonemas na fase da alfabetização e, como consequência, poderão apresentar trocas na escrita. (GODINHO; SIH; RAMOS, 2005).

Nas perdas auditivas de grau moderado, as crianças perdem a maioria dos sons da fala em uma conversação e podem responder adequadamente às atividades de linguagem e acadêmicas com ajuda de dispositivos eletrônicos de amplificação individual. É comum observar nessas crianças desatenção, atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem, problemas da fala e de aprendizado. Os indivíduos perdem uma grande parte dos sons da fala em uma conversa, as vogais são ouvidas de modo mais nítido que as consoantes (NORTHERN; DOWNS, 2005).

Figura 2: Prejuízos da percepção da linguagem oral diante dos diferentes graus de perda auditiva. O quadro acima aborda a classificação das perdas auditivas de acordo com o grau de acometimento. O primeiro quadro relata a primeira classificação considerada leve, a qual abrange uma faixa de 26 a 40 decibels, no quadro posterior há segunda classificação da perda auditiva considerada moderada que está localizada na faixa de 41 a 60 decibels, o terceiro é representado pelo grau severo, o qual apresenta um prejuízo de maior grau no entendimento de discurso coloquial e por fim, no último quadro é apresentado o grau mais severo da perda auditiva



Legenda: dB - Decibel

Fonte: Adaptado de <https://listeninglab.sg/blogs/stories/degrees-of-hearing-impairment-how-severe-is-your-hearing-loss>.

Nas perdas auditivas de graus mais avançados, como as severas e profundas, os danos linguísticos são visíveis, o que dificulta a aquisição e o desenvolvimento da linguagem oral senão ocorrerem intervenções precoces, principalmente em indivíduos que apresentam perda auditiva pré-lingual (SOBREIRA et al., 2015).

De acordo com o exposto, a perda auditiva é um evento em potencial na vida dos indivíduos obesos e quando não identificada e tratada a tempo poderá interferir não somente nos processos comunicativos, como também na saúde mental, social, econômica e acadêmica (OMS, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade na infância pode refletir negativamente através do surgimento das doenças secundárias que a obesidade provoca, bem como no desenvolvimento comportamental do indivíduo.

No que tange a saúde auditiva, a obesidade tem potencial para alterar a fisiologia do ouvido interno, acarretando perda auditiva pelas interferências na vascularização e, por conseguinte, na oxigenação das estruturas da orelha interna. Outro efeito deletério do excesso de gordura corporal é o surgimento do estresse oxidativo que danificam direta e indiretamente as células sensoriais da audição.

Quando a obesidade ocorre em idades precoces do desenvolvimento e apresenta uma perda auditiva associada, pode ocasionar prejuízos na aquisição da linguagem e na aprendizagem quando não diagnosticada e tratada a tempo.

No entanto, os achados clínicos ainda são recentes e com poucas respostas para os questionamentos levantados acerca dos eventos relacionados à deficiência auditiva e a obesidade, fator que aponta para a necessidade de estudos na área a fim de melhor compreender as alterações fisiológicas e os prejuízos causados diretamente ao sistema auditivo, principalmente na população infantil.

REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. *Mapa da obesidade*. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 19 dez 2021.

ABESO. Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. *Obesidade eu trato com respeito*. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/folder-dia-mundial-da-obesidade.pdf>. Acesso em: 20 dez 2021

AHMED, S; ARJMAND, E; SIDELL, D. Role of obesity in otitis media in children. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, v. 14, n. 11, p. 469, Nov. 2014. doi: 10.1007/s11882-014-0469-x. PMID: 25183362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25183362/>. Acesso em: 15 set. 2021.

ANIL K, *et al.* Obesity is Associated with Sensorineural Hearing Loss in Adolescents. *The Laryngoscope*. Dez. 2013. Disponível em: <https://www.sbccp.org.br/LG2013-12/lary24244.pdf>. Acesso em: 8 ago 2019.

BARBOSA, J. R. M. Contribuições *Psicopedagógicas acerca do Implante Coclear*. 2015. 29f. TCC (Graduação em Psicopedagogia) - Universidade federal da Paraíba. João Pessoa, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/1216/1/JRMB19092016>. Acesso em: 19 dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência nacional de saúde complementar. *Manual de Diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira*. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/centrais-de-conteudo/final-obesidade-26-12-pdf>. Acesso em: 18 dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos no Brasil*. Brasília, DF: 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/obesidade-infantil-afeta-3-1-milhoes-de-criancas-menores-de-10-anos-no-brasil>. Acesso em: 23 dez. 2021.

- CAPELLA JF, CAPELLA RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty ro gastric bypass. *Amer. J. Surg.* 1996; 171: 74-79.
- CURHAN, SG *et al.* Body mass index, waist circumference, physical activity, and risk of hearing loss in women. *Am J Med.* 2013;126(12):1142.e1-8.
- DHANDA, N; TAHERI, S. A narrative review of obesity and hearing loss. *Int. J. Obes.* v. 41, n. 7, p.1066-1073, Jul. 2017. doi: 10.1038/ijo.2017.32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28163314/>. Acesso em: 28 ago. 2021.
- ENGDAHL, B *et. al.* Cardiovascular risk factors and hearing loss: The HUNT study. *Int. J. Audiol.* 2015;54(12):958-66. doi:10.3109/14992027.2015.1090631. Epub 2015 Oct8. PMID: 26642893. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642893/>. Acesso em: 19 dez 2021.
- ESCRIVÃO, M. A. M. S. Fisiopatologia. In: *Obesidade na Infância e Adolescência - Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria*. Científico de Nutrologia. 3. ed., São Paulo: SBP.2019. p. 22-29. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Manual_de_Obesidade_-_3a_Ed_web_compressed.pdf. Acesso em: 20 dez. 2021.
- GATTO, C. I; TOCHETTO, T. M. Deficiência auditiva infantil: implicações e soluções. *Rev. CEFAC.* 2007;9(1):110-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/c5hMKCjPwnZJbFHk6PYsJKJ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso 20 dez. 2021.
- GODINHO, R; SIH.T; RAMOS, S. R. *Avaliação auditiva na infância*. In: IV MANUAL DE OTORRINOLARINGOLOGIA PEDIÁTRICA DA IAPO.[S.n.] IAPO, 2005. p. 254-263. Disponível em: https://cdn.gn1.link/iaपो/manuals/iv_manual_47_pt.pdf. Acesso em: 29 ago. 2021.
- GREGOR MF. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev. Immunol.* 2011; 29: 415-445.
- GREENBERG AS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):461S- 5S.
- HWANG JH *et al.* Association of central obesity with the severity and audiometric configurations of age-related hearing impairment. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(9):1796-801.
- JUNG, SY *et al.*. Association of metabolic syndrome with sudden sensorineural hearing loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(4):308-314.
- LEE SK, YEO SG. Relationship between pediatric obesity and otitis media with effusion. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(6):465-472.
- MAZUREK, B *et al.* Susceptibility of the hair cell of the new born rat cochlea to hypoxia and ischemia. *Hearing Research*, v. 182, n. 1-2, p. 2-8, Aug. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00134-5). Acesso em: 26 set. 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Atlas da Obesidade Infantil no Brasil*, 2019. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/dados_atlas_obesidade.pdf. Acesso em: 19 dez. 2021.
- NORTHERN, J. L.; DOWNS, M. P. *Audição na infância*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *OMS estima que 1 em cada 4 pessoas terão problemas auditivos até 2050*. (2021, 2 mar). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/>

noticias/2-3-2021-oms-estima-que-1-em-cada-4-pessoas-terao-problemas-auditivos-ate-2050. Acesso em: 19 dez. 2021.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Representantes da OPAS/ OMS no Brasil faz chamado à ação para acabar com estigma, prevenir e controlar obesidade*. (2021, 5 mar). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-3-2021-representante-da-opasoms-no-brasil-faz-chamado-acao-para-acabar-com-estigma>. Acesso em: 18 dez 2021.

SBEM. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. *10 Coisas que você precisa saber sobre obesidade*. (2018, 8 out). Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-obesidade/>. Acesso em: 19 dez. 2021.

SBEM.SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Regional São Paulo. *Obesidade*. Disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/para-o-publico/informacoes-sobre-doencas#modal-obesidade>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SBP. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA - Departamento de Nutrologia *Obesidade na infância e adolescência - Manual de Orientação* / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. 3a. Ed. - São Paulo: SBP. 2019. 236 p.

SCINICARIELLO, F *et al.* Association of Obesity with Hearing Impairment in Adolescents. *Sci. Rep.* v. 9, n. 1877, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37739-5>. Acesso em: 28 ago. 2021.

SERRANO, M. M. F. *Impacto da hipoacusia ligeira na aprendizagem da leitura (estudo longitudinal)*. 2018. Tese (Doutorado em Ciência Cognitiva) - Universidade de Lisboa, 2018. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36674/4/ulf1255463_td.pdf. Acesso em: 27 ago. 2021.

SOBREIRA, A. O. *et al.* Desenvolvimento de fala e linguagem na deficiência auditiva: relato de dois casos. *Revista CEFAC*.v. 17, n. 1, p. 308-317, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-021620152314>. Acesso em: 26 set. 2021.

SPERI, M.R.B. A criança com deficiência auditiva: da suspeita ao processo de reabilitação fonoaudiológica. *Verba Volant*, v. 4, n. 1, p. 40-64, jan.-jun. 2013. Disponível em: http://letras.ufpel.edu.br/verbavolant/sexta/archivos_sexta13/speri.pdf. Acesso em: 25 set. 2021.

TANAMATI, L. F.; BEVILACQUA, M. C.; COSTA, O. A. Implante coclear em crianças pós linguais: resultados funcionais após 10 anos da cirurgia. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*; v. 78, n. 2, p. 103-110, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/kRSctjC9xtRGBpNNrHrtD9P/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 25 ago. 2021.

TANIGAWA, T. *et al.* Adiponectin deficiency exacerbates age-related hearing impairment. *Cell. Death Dis.* 2014 Apr24;5(4):e1189. doi: 10.1038/cddis.2014.140. PMID: 24763046; PMCID: PMC4001299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763046/>. Acesso em: 18 dez 2021.

THEUNISSEN, M.; SWANEPOEL, D. Early hearing detection and intervention services in the public health sector in South Africa. *Int. J. Audiol.* n. 47 Suppl. 1:S23-9, 2008. doi: 10.1080/14992020802294032. Acesso em: 23 set 2021.

TORQUATO, R. J. *A alteração do processamento auditivo e a relação com a dificuldade de aprendizagem da escrita*. 2012. 45f. Monografia (Especialização em Psicopedagogia) - Faculdade de Ciências Humanas, Letras e Artes, da Universidade Tuiuti do Paraná, 2012.

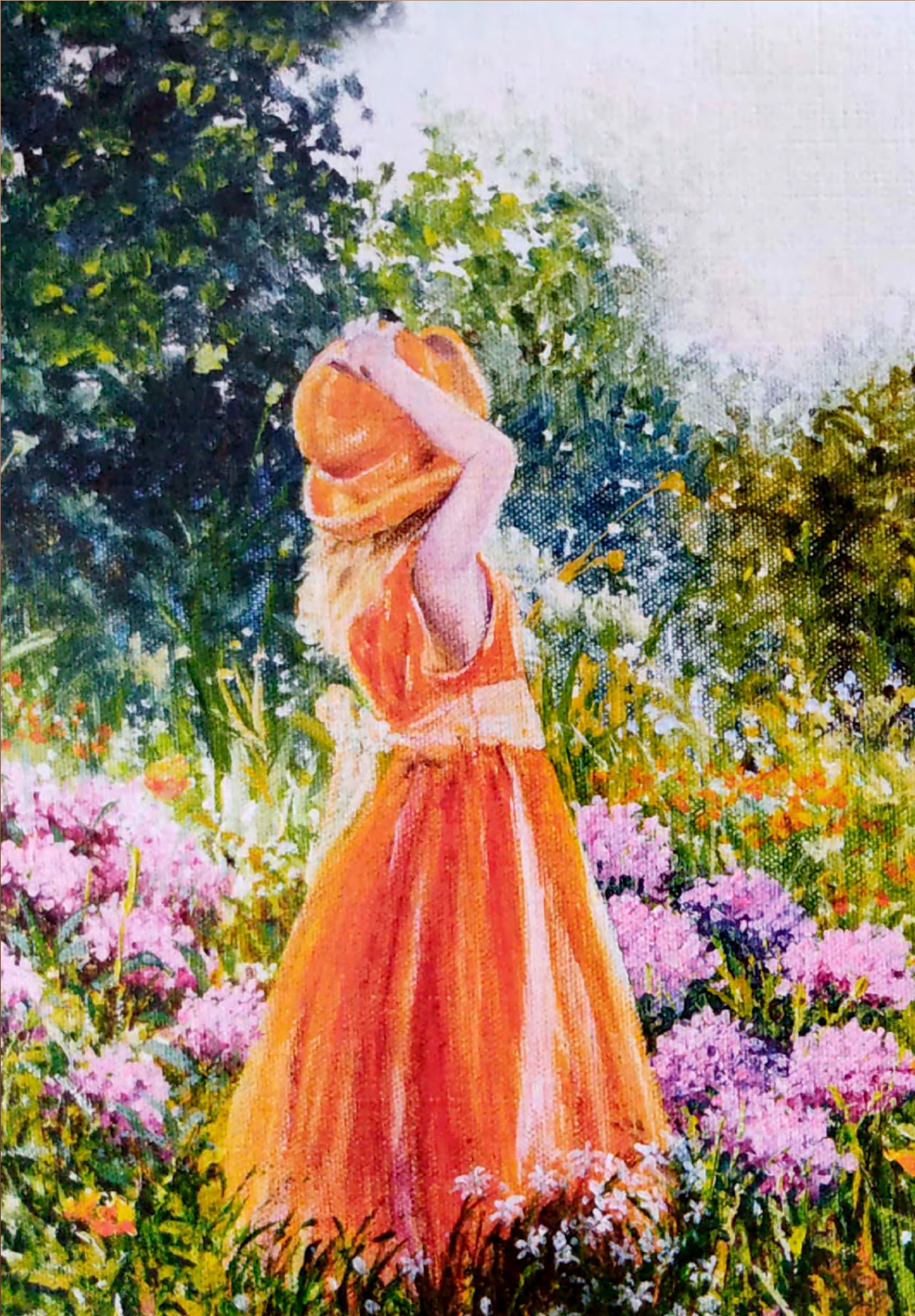
Disponível em: <https://silو.tips/download/universidade-tuiuti-do-parana-rebecca-juckschtorquato>. Acesso em: 25 set 2021.

VICENTE, R. Métodos quantitativos. *Instituto do Legislativo Paulista*, 2009. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/StaticFile/ilp/RVicente_MetodosQuantitativos_aula4.pdf. Acesso em: 19 dez 2021.

WHO. World Health Organization. *Obesity and overweight*. (2021, 9 June). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 26 ago. 2021.

WHO. World Health Organization. *World Report on Disability*. (2011). Disponível em: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf. Acesso em: 20 dez 2021.

YOSHINAGA-ITANO, C; THOMSON, V. The work of the Village: creating a new world for children with hearing loss and their families. *Int. J. Audiol.*, n. 47 Suppl 1: S14-22, 2008. doi: 10.1080/14992020802286202. Acesso em: 20 set. 2021.



Menina no campo

*Original pintado
com a boca por
Elodie Cazes*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

FUSÃO *NTRK* E CÂNCER DE TIREÓIDE PEDIÁTRICO: RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Ana Clara Oliveira Tosta Telles
Helton Estrela Ramos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A incidência de câncer diferenciado de tireoide (CDT) está aumentando em todo mundo, incluindo na população pediátrica (VACCARELLA et al., 2016). O CDT é raro em crianças, variando de 0,3-0,5% de todas as neoplasias pediátricas, mas continua sendo a malignidade endócrina mais comum nessa faixa etária e representa o terceiro tumor sólido pediátrico mais recorrente (PRASAD et al., 2020; TAMAMet al., 2020). Alguns fatores ambientais podem ter relevância na crescente incidência do CDT em crianças com exposição à radiação ionizante ou após radioterapia externa para tratamento de demais neoplasias malignas, como leucemia e linfoma (RUSSO et al., 2018; GOLPANIAN et al., 2021).

Na vasta maioria dos casos, carcinomas de tireoide pediátricos são do subtipo carcinoma papilífero (CPT), que se caracteriza por maior disseminação linfática e metástases linfonodais, enquanto que o carcinoma folicular de tireoide (CFT) tende a disseminação hematogênica, com metástases a distância (COLLINI et al., 2006; STEFAN et al., 2020). Em geral, o CDT em crianças e pacientes jovens tem prognóstico mais favorável, apesar do tamanho tumoral maior (MICCOLI et al., 2008; VRIENS, 2011). A taxa de sobrevida global é maior que 90%, o que sugere que fatores biológicos, mais do que fatores relacionados ao tratamento, teriam um maior efeito no desfecho (NEWMAN, 1998). Em termos gerais, 60 a 80% desses pacientes já apresentam metástase linfonodal regional e 10 a 20% apresentam metástase a distância. Além disso, a taxa de sobrevida livre de progressão de doença é de aproximadamente de 65-70% em cinco anos após o diagnóstico (LA QUAGLIA et al., 2000).

A prevalência e o tipo de mutações em genes envolvidos na oncogênese do CDT parecem diferir entre adultos e crianças, apesar dos dados pediátricos ainda serem muito

limitados. A patogênese do CPT envolve, principalmente, distúrbios da via MAPK, que regula o crescimento celular e a diferenciação. Distúrbios dessa via são causados por alterações já conhecidas de alguns oncogenes específicos: rearranjos *RET/PTC* e *TRK*, mutações dos genes *BRAF* e *RAS* (SASSOLAS et al., 2012). Em crianças e adolescentes, as translocações do gene *RET/PTC* são a alteração genética mais comum, enquanto que as mutações nos genes *BRAF*, *RAS* e região promotora do gene *TERT* são mecanismos genéticos mais relevantes na tumorigênese do CDT dos adultos (PENKO et al., 2005; GIVENS et al., 2015). As mutações *BRAF*^{V600E}, na faixa pediátrica, são significativamente menos comuns do que adulto (0-20%) e não parecem estar tão bem associadas às características clínicas e histopatológicas do tumor (ALZHRANI et al., 2006; ALZHRANI et al., 2021). Essas diferenças moleculares podem, parcialmente, explicar a melhor resposta à radioiodoterapia e à baixa mortalidade em crianças com CPT, além da rara progressão para tumores mais indiferenciados (FRANCIS et al., 2015).

Atualmente, sabemos que o câncer é uma doença do genoma. Estudos indicam que 30% a 49% dos pacientes que realizam a determinação do perfil genômico tumoral podem apresentar uma alteração acionável, o que significa que os pacientes podem estar aptos a utilizar uma terapia em estudo ou aprovada (KUMAR-SINHA; KALYANA-SUNDARAM; CHINNAIYAN, 2015; VAISHNAVI; LE; DOEBELE, 2015). *Drivers* oncogênicos são frequentemente associados ao CPT infantil e, definitivamente, a genômica tumoral pode ser útil para orientar possíveis terapias moleculares.

Mais recentemente, outros proto-oncogenes têm se mostrado importantes *drivers* oncogênicos na tumorigênese tireoidiana: os genes *NTRK*, codificadores dos receptores neurotróficos tirosina quinase (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), com alta afinidade para o fator de crescimento neuronal (NGF), que atua regulando a diferenciação e a morte celular programada durante o desenvolvimento neural (NAKAGAWARA, 2011). Tais alterações levam à ativação constante dos sinais celulares para crescimento e divisão, desencadeando, assim, o início e a progressão da tumorigênese tireoideana (BRZEZIAŃSKA; PASTUSZAK-LEWANDOSKA; LEWIŃSKI, 2007).

No CPT, a prevalência dos rearranjos *NTRK1* pode ser variável em diferentes populações, com estudos demonstrando prevalência de até 26% (BEIMFOHR et al., 1999; AMATU; SARTORE-BIANCHI; SIENA, 2016; RONSLEY et al., 2018). No câncer pediátrico, as fusões *NTRK* podem estar associadas com doença de estadiamento mais avançado (ALBERT et al., 2019). Na população pediátrica, CPT com rearranjos *NTRK* parece apresentar-se como doença mais extensa e patologia mais agressiva do que o CPT associado à mutação *BRAF*^{V600E}. No entanto, novos estudos populacionais precisam ser desenvolvidos para demonstrar a prevalência e o comportamento biológico dos tumores de tireoide que apresentam proteínas de fusão TRK (SASSOLAS et al., 2012; OTSUBO et al., 2018).

Atualmente, existe um medicamento disponível, já aprovado pela ANVISA, sob registro de número 170560117, para o tratamento de cânceres *NTRK* positivos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020). A substância é o larotrectinibe, um inibidor seletivo da TRK que foi amplamente testado em adultos e crianças (SCOTT, 2019; CHEN; CHI, 2018). Uma das principais novidades dessa terapia é - além do alvo - sua abordagem agnóstica do tumor. O larotrectinibe pode ser aplicado em todos os cânceres com fusão *NTRK* comprovada, independentemente da entidade tumoral e da idade dos pacientes. Nos ensaios de fase 1/2, um total de 55 pacientes foram incluídos com diferentes fusões *NTRK*. Todos os três genes *NTRK* foram representados e a faixa etária foi de 4 meses a 76 anos. A taxa de resposta geral foi de 75%. Após um ano, a resposta se manteveem 71% dos pacientes que responderam, enquanto 55% deles apresentavam sobrevida livre de progressão (DRILON et al., 2018).

Esses casos destacam a potencial utilidade clínica do uso da genômica tumoral para guiar racionalmente a terapia direcionada a um determinado alvo molecular. Inibidores seletivos da TRK resultam em melhora radiológica (e tumoral), rápida e sustentada, sem toxicidade significativa. É muito importante conhecer os possíveis *drivers* oncogênicos para potencial tratamento do CPT pediátrico avançado, sobretudo se houver contexto de recidiva de doença e refratariedade ao tratamento convencional com radioiodo (COCCO; SCALTRITI; DRILON, 2018).

CÂNCER DE TIREOIDE PEDIÁTRICO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

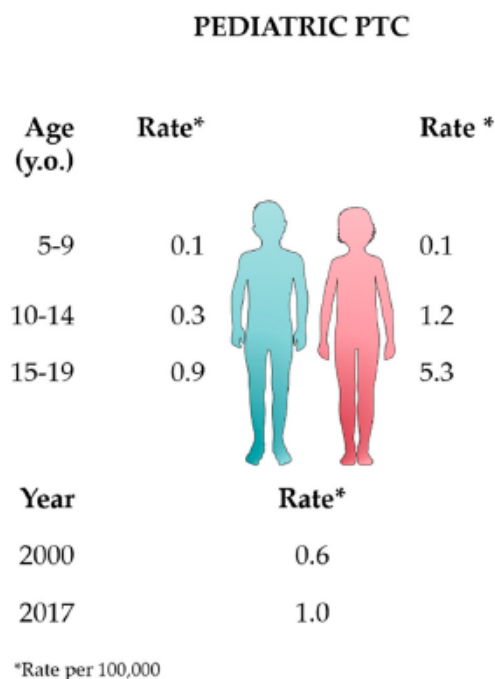
Os nódulos de tireoide, de modo geral, afetam cerca de 1% da faixa etária pediátrica, com um incremento na incidência de aproximadamente 1.1% ao ano no mundo. O risco de malignidade é maior nos nódulos pediátricos, quando comparado com os adultos, sendo 26% versus 7-15%, respectivamente (NIEDZIELA, 2006; VIGNERI; MALANDRINO; VIGNERI, 2015; PEKOVA et al., 2019).

OCDT é a neoplasia endócrina mais frequentemente documentada, representa 3-4% de todas as neoplasias humanas. A incidência tem aumentado nas últimas décadas em todo mundo, inclusive na população pediátrica, variando de 0,6 a 1,0 /100.000 indivíduos (VANDEN BORRE et al., 2017; RANGEL-POZZO et al., 2020; VACCARELLA et al., 2021; ROMEI; ELISEI, 2021).

Ainda assim, CDT é raro em pacientes pediátricos (idade até 18anos), correspondendo a 6% de todas as neoplasias pediátricas. É mais frequente com o aumento da idade, nos adolescentes e adultos jovens. Entre adolescentes de 15-19 anos, o CDT é o oitavo câncer mais prevalente. Considerando o gênero, a prevalência maior no

sexo feminino com idade maior do que 10 anos, mais precisamente entre 13-19 anos (VANDEN BORRE et al., 2017; RANGEL-POZZO et al., 2020).

Figura 1 - Taxa de prevalência do CPT pediátrico conforme idade e gênero



Fonte: adaptado de Cerutti e colaboradores (2020).

Apesar desse crescimento na incidência ser atribuído principalmente ao aumento da detecção de tumores pequenos, um aumento real da incidência de neoplasia de tireoide também é identificado nos tumores maiores (LORUSSO et al., 2021). As possíveis razões para esse aumento são os avanços no cuidado à saúde, incluindo ultrassonografia e biópsia aspirativa por agulha fina, carcinogênese ambiental e exposição à radiação (VIGNERI; MALANDRINO; VIGNERI, 2015; ROMEI; ELISEI, 2021). Na população pediátrica, a exposição à radiação é um fator de risco de malignidade bem consolidado, como demonstrado após os acidentes nucleares de Chernobyl, em 1986, e Fukushima, em 2011 (BEIMFOHR et al., 1999; RICARTE-FILHO et al., 2013; LEEMAN-NEILL et al., 2014).

ASPECTOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

O tipo histológico mais comumente encontrado é o CPT, que representa 90% ou mais das neoplasias de tireoide pediátricas (PEKOVA et al., 2019). A aparência

macroscópica do CPT é variável. Geralmente, são lesões firmes, brancas e não encapsuladas; e calcificações, necroses, ou alterações císticas podem estar aparentes (HU; Y et al., 2021).

Outros diferentes tipos de neoplasia tireoidiana são descritos: CFT (8-10%), carcinoma pobremente diferenciado (CPDT) (5-7%), carcinoma anaplásico (CAT) (2-3%), os quais se originam das células foliculares da tireoide, e o carcinoma medular (CMT) (5-7%), que se origina das células-C parafoliculares da tireoide. Os CPT, CFT e CAT raramente são familiares (apenas em cerca de 5% dos pacientes com CPT), enquanto que o CMT pode ocorrer em uma herança familiar autossômica dominante em 25% dos casos (ROMEI; ELISEI, 2021).

Algumas variantes histológicas do CPT apresentam maior agressividade, tais como a variante de células altas, variante de células colunares e variante esclerosante difusa. Esses subtipos agressivos têm sido associados com altas taxas de multifocalidade, extensão extratireoidiana, metastases locais e a distância e recorrência (SILVER et al., 2011; HU; Y et al., 2021). O CMT e o CFT são relativamente raros. O CMT é mais familiar do que esporádico em crianças e adolescentes. O CPDT e o CAT da tireoide têm sido identificados em apenas alguns pacientes pediátricos (PEKOVA et al., 2019).

ASPECTOS CLÍNICOS E PROGNÓSTICOS

O CDT em crianças e adolescentes é mais agressivo do que em adultos, de acordo com vários estudos. Por outro lado, eles oferecem prognóstico melhor, uma baixa taxa de desdiferenciação e de morbimortalidade relacionada à doença menor que 2%. (PEKOVA et al., 2019) Pacientes jovens tendem a se apresentar com doença avançada, com maior volume do tumor primário e uma alta incidência de disseminação locorreional e a distância (HU; Y et al., 2021).

As características clínico-patológicas de pacientes jovens com CDT parecem diferir daquelas dos adultos, pois os pacientes pediátricos com frequência se apresentam com doença mais avançada e agressiva. Apesar disto, o prognóstico dos pacientes jovens é geralmente excelente. No entanto, o risco de uma segunda malignidade é significativamente maior em pacientes que receberam radioterapia e esta segunda neoplasia aumenta a mortalidade global desses pacientes (VANDEN BORRE et al., 2017).

A taxa de sobrevida global é de 98,3% em cinco anos para a maioria dos casos. Apesar disso, a recorrência local (leito tireoidiano ou linfonodos cervicais) ocorre em cerca de 20% dos pacientes; e metástases a distância, em aproximadamente 10%, sendo os pulmões o sítio mais comum de acometimento de metástases (50%), seguido por ossos (25%). Em 1/3 dos CDT avançados, as lesões metastáticas perdem a habilidade de captar o iodo radioativo, com subsequente baixa efetividade da terapia com radioiodo e decréscimo da taxa de sobrevida global (menos de 10% em 10 anos) (LORUSSO et

al., 2021). Uma característica favorável é que a proteína NIS é frequentemente bem expressa em CDT de crianças e a resposta ao radioiodo é geralmente satisfatória, ainda que na doença avançada (HU; Y et al., 2021).

Dente os critérios utilizados para estadiamento tumoral e linfonodal, tais como tamanho do tumor e localização de linfonodos acometidos na região cervical, a idade e a presença de extensão extratireoidiana grosseira do tumor se mostraram importantes fatores prognósticos para recorrência da doença, com impacto da morbimortalidade pelo câncer, sendo a idade um fator prognóstico melhor em pacientes mais jovens, quando comparada aos pacientes adultos (SUGINO et al., 2015; AJCC, 2017; NAM et al., 2018). Um grande número de pacientes jovens se apresenta com metástase a distância e irá necessitar de iodoterapia, apesar disto a taxa global de mortalidade é baixa para essa população (LA QUAGLIA et al., 2021; SASSOLAS et al., 2021; HU; Y et al., 2021). O primeiro estudo de uma população inteiramente pediátrica, com 38 pacientes portadores de CDT e com menos de 17 anos de idade, sendo 12 deles com até 10 anos, identificou a idade como principal determinante do momento de recorrência em CDT. Pacientes mais jovens recorreram mais frequentemente e de forma mais precoce do que pacientes com mais idade, havendo uma relação entre idade mais jovem e doença localmente invasiva, que não havia sido descrita anteriormente (ALESSANDRI et al., 2000).

Diante da incidência aumentada de metástases cervicais em crianças, 60-90% dos pacientes têm macro ou micro linfonodos cervicais, patologicamente positivos, no compartimento central do pescoço; a ATA sugere que a dissecação linfonodal cervical central profilática pode ser considerada no momento da cirurgia inicial. A realização do esvaziamento cervical é muito discutida, em razão das taxas de complicações associadas a esse procedimento, sendo geralmente reservada aos casos com risco de recorrência maior (FRANCIS et al., 2015).

A possibilidade de recorrência de doença e disseminação locorregional continua sendo o principal interesse para a escolha da extensão da terapia cirúrgica inicial, nesses pacientes, sendo ainda muito discutida a melhor indicação de tratamento, considerando-se os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da recidiva (SUGINO et al., 2015). Mesmo com abordagens médicas e cirúrgicas modernas, o risco de recorrência é estimado entre 14-25% e 34-40% aos 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente.

ASPECTOS MOLECULARES

Diferentes marcadores moleculares diagnósticos e prognósticos têm sido identificados no CPT (RANGEL-POZZO et al., 2020). No CPT pediátrico, os rearranjos têm sido reportados mais frequentemente e, com menor frequência, as mutações pontuais em comparação aos CPT dos adultos (PEKOVA et al., 2019).

Os genes *RAS*, *BRAF* e *TERT* e os rearranjos *RET/PTC* causam ativação descontrolada das vias de sinalização MAPK e PI3K (PEKOVA et al., 2019).

Rearranjos oncogênicos dos proto-oncogenes *RET* e *NTRK1* são frequentemente detectados em CPT, sendo mais frequentes em pacientes com menos de 20 anos de idade (BONGARZONE et al., 1996). As mutações da região promotora do gene *TERT* e dos genes *NRAS* e *PIK3Ca* também se configuram *drivers* oncogênicos para o câncer nessa faixa de idade (GALUPPINI et al., 2019). No entanto, os estudos publicados têm apenas um número limitado de pacientes pediátricos ou um baixo número de genes investigados, especialmente em relação aos rearranjos *NTRK* (SASSOLAS et al., 2012; PEKOVA et al., 2019).

REARRANJOS RET/PTC

As translocações *RET/PTC* são o principal evento molecular na população pediátrica, correspondendo a 22-65% dos CPT pediátricos esporádicos (REMIKER et al., 2019; RANGEL-POZZO et al., 2020), sendo encontrada uma alta frequência em crianças expostas à radiação (ROMEI; ELISEI, 2021). Os adultos, geralmente dispõem de bom prognóstico e boa resposta ao tratamento com radio-iodo, enquanto foi demonstrado que em pacientes pediátricos essas fusões estão associadas a extensão extratireoidiana, metástase linfonodal e pulmonar, variantes mais agressivas e pior prognóstico (RANGEL-POZZO et al., 2020).

MUTAÇÃO BRAF

As mutações *BRAFV600E* são significativamente menos comuns nos CDT pediátricos do que nos adultos, variando de 0-20% em prevalência e não parecem estar tão bem associadas às características clínicas e histopatológicas do tumor, em relação à agressividade tumoral (ALZHRANI et al., 2006; ASSOLAS et al., 2012; GALUPPINI et al. 2019; REMIKER et al., 2019). Por outro lado, há um aumento na prevalência de mutações *BRAFV600E* com o aumento da idade, sendo documentada a associação dessa mutação com tumores de maior tamanho (> 2cm) em ambos CPT adultos e pediátricos. Ainda assim, a literatura demonstra resultados muito contraditórios em relação ao valor prognóstico da mutação *BRAF V600E* (ASSOLAS et al., 2012; RANGEL-POZZO et al., 2020).

MUTAÇÃO RAS

Os três genes da família são *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*. As mutações *RAS* são raras nos CPT pediátricos e são observados em menos de 5% dos casos esporádicos. O seu valor prognóstico não é claro, apesar de haver associação com metástase a distância em adultos (RANGEL-POZZO et al., 2020).

MUTAÇÃO DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *TERT*

A prevalência da mutação *TERT* é baixa no CPT, em torno de 12% (HU J, Y. et al., 2021), especialmente em pacientes mais jovens, sugerindo um papel limitado na faixa pediátrica (ALZHRANI. et al., 2016). Está associada a doença mais avançada, extensão extra tireoidiana, invasão vascular, metástase linfonodal e adistância e recorrência (RANGEL-POZZO et al., 2020; HU J, Y. et al., 2021).

REARRANJOS CROMOSSÔMICOS DOS RECEPTORES NEUROTRÓFICOS TIROSINA QUINASES –*NTRK*

GENES E PROTEÍNAS *NTRK*

Os genes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*) codificam, cada um, uma proteína TRK isolada: TRKA, TRKB e TRKC, respectivamente. Essas quinases são proteínas transmembrana, ativadas por meio da transmissão dependente de ligante de sinais extracelulares até o núcleo, ativando o crescimento, proliferação e vias de sobrevivência das células, como as vias MAPK/ERK e PI3K/AKT. Em seu contexto biológico normal, as proteínas TRK são expressas em células neuronais e cada uma desempenha um papel diferente e importante no desenvolvimento e na manutenção do sistema nervoso, assim como na sobrevivência celular (NAKAGAWARA, 2001; VAISHNAVI; LE; DOEBELE, 2015; OKIMOTO; BIVONA, 2021).

PAPEL FISIOLÓGICO E MECANISMO DE AÇÃO

O *NTRK1* está envolvido na regulação da dor e termorregulação; *NTRK2* controla os movimentos, memória, cognição, humor, apetite e peso corporal; e o *NTRK3* é importante para a função de propriocepção. Portanto, o desenvolvimento neural e a manutenção do funcionamento neurológico são temporalmente regulados pelas vias de sinalização de neurotrofinas em ambos os sistemas nervosos central e periférico (NAKAGAWARA, 2011; MÄRKL; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019) (Figura 2).

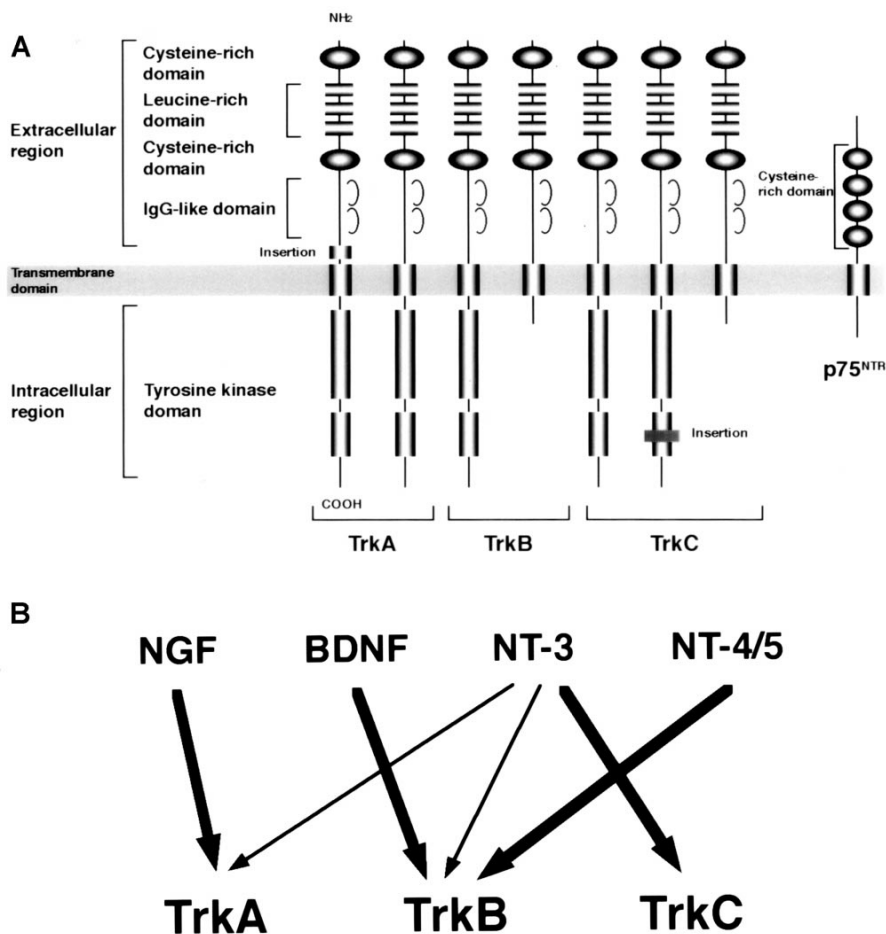
Figura 2 - A estrutura da família de receptores de neurotrofinas

| Physiologic function of thr different TRK receptors | |
|---|--|
| Receptor (<i>Gen</i>) | Function |
| TRK A (<i>NTRK1</i>) | Pain, thermoregulation |
| TRK B (<i>NTRK2</i>) | Movement, memory, cognition, mood, appetite, body weight |
| TRK C (<i>NTRK3</i>) | Proprioception |

Fonte: Adaptado de Märkl B e colaboradores (2019).

Cada um desses receptores é formado por um domínio extracelular para ligação ao ligante, uma região transmembrana e um domínio intracelular com um domínio quinase. Para exercerem suas funções, as proteínas TRK são ativadas pelas neurotrofinas (NT). Apesar de altamente homólogos, cada receptor tem um ligante de preferência: TRKA tem alta afinidade pelo fator neurotrófico de crescimento neural (NGF); TRKB tem alta afinidade pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e NT-4; e a TRKC tem alta afinidade pela NT-3. (AMATU; SARTORE-BIANCHI; SIENA, 2019; SOLOMON et al., 2020) (Figura 3).

Figura 3 - A estrutura da família de receptores de neurotrofinas

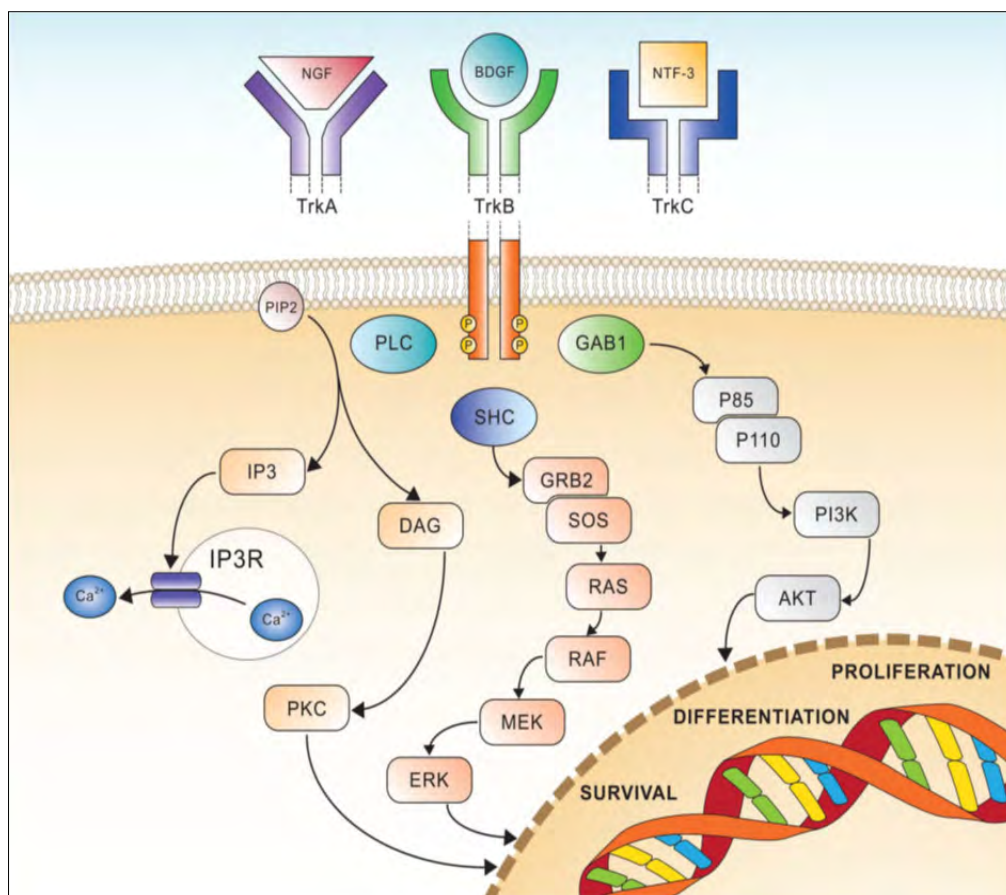


Fonte: Adaptado de Nakagawara e colaboradores (2001).

Legenda: (A) TRKs e seus ligantes. TrkA tem uma curta inserção na região justamembrana do seu domínio extracelular. Ambos TrkB e TrkC têm isoformas truncadas sem um domínio quinase. p75^{NTR} estruturalmente pertence ao receptor de fator de necrose tumoral. (B) Neurotrofinas e seus receptores de alta afinidade.

A ligação da TRKA pelo NGF causa ativação da via RAS/MAPK, leva ao aumento da proliferação e crescimento celular, através da sinalização ERK mediada. Outras vias, como a fosfolipase-C (PLCgama) e a PI3K, também são ativadas: TRKc acoplada à NT-3 causa ativação preferencial da via PI3/AKT, prevenindo apoptose e promovendo a sobrevivência da célula, enquanto que a TRKB transduz o sinal do BDNF pela via RAS-ERK, PI3K e PLC-gama (AMATU; SARTORE-BIANCHI; SIENA, 2019) (Figura 4).

Figura 4 - Visão esquemática das vias de sinalização dos receptores Trk, mostrando as três principais vias envolvidas na diferenciação e sobrevivência celular survival

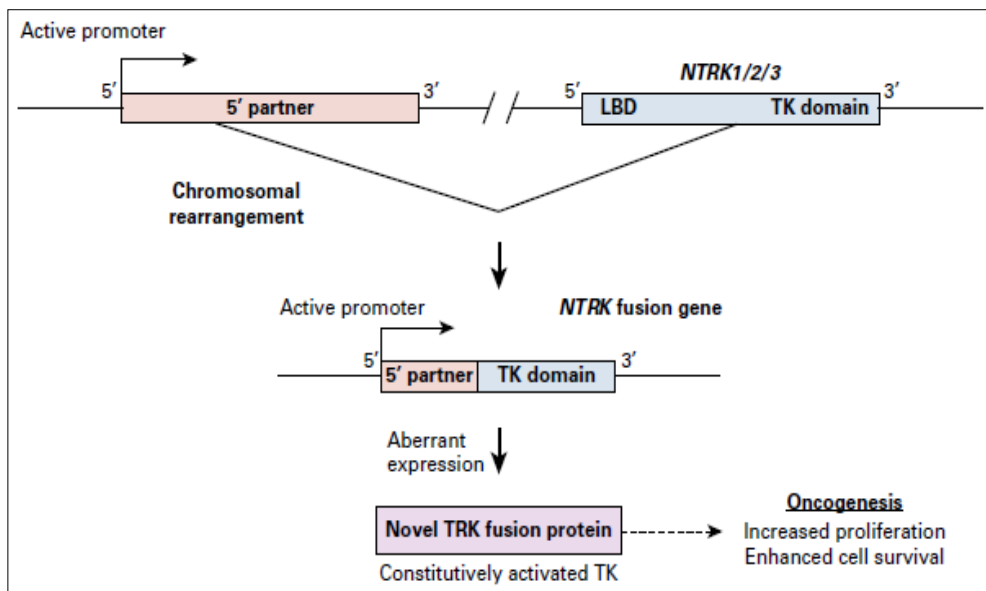


Fonte: Adaptado de Amatu e colaboradores (2016).

No câncer por fusão de TRK, um gene *NTRK* funde-se a outro gene não relacionado, por meio de pareamento terminal não homólogo durante o reparo de danos do DNA (MAHAJAN; MAHAJAN, 2015; OKIMOTO; BIVONA, 2016; AMATU; SARTORE-BIANCHI; SIENA, 2019). Essas fusões podem ocorrer através de inversões, deleções

ou translocações cromossômicas. Exceto quando silenciado, o gene de fusão *NTRK* acarreta a expressão de uma proteína quimérica que retém o domínio quinase de TRK, mas não o domínio de ligação ao ligante (OKIMOTO; BIVONA, 2016). Os genes *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3* tendem a se fundir com genes constitutivos (*housekeeping*) (GATALICA et al., 2019) e essas fusões oncogênicas podem ocorrer em qualquer dos três genes localizados nos cromossomos humanos 1q23.1, 9q21.33 a 15q25.3, respectivamente. A fusão codifica um domínio tirosina quinase ativo, a partir da ligação N-terminal do gene parceiro à C-terminal da proteína TRK (LASSEN, 2019), levando à homodimerização do receptor, fosforilação e ativação das vias de sinalização (SOLOMON, et al., 2019). Normalmente, a dimerização das proteínas de fusão TRK é mediada pelo parceiro de fusão 5', que possibilita que as partes TRK das proteínas se autofosforem, independentemente de qualquer regulação. Como resultado dessa ativação independente de ligante, as proteínas de fusão TRK são constitutivamente ativas e propagam uma cascata de sinais constantes, que causa a proliferação excessiva e a sobrevida das células (VAISHNAVI; LE; DOEBELE, 2015; OKIMOTO; BIVONA, 2016). Após a fusão, os genes resultantes dessa alteração permanecem constitutivamente ativos e podem resultar no desenvolvimento de tumores sólidos em diversos tipos de tecidos, independentemente do gene com o qual ocorre a fusão (VAISHNAVI et al., 2015; KUMAR-SINHA; KALYANA-SUNDARAM; CHINNAIYAN, 2015) (Figura 5).

Figura 5 - O mecanismo molecular da oncogênese da fusão TRK mediada



Fonte: Adaptado de Albert CM e colaboradores (2019).

NTRK E ONCOGÊNESE

As proteínas de fusão TRK são desencadeadores oncogênicos que ocorrem em uma ampla gama de tipos tumorais e com frequência variável, tanto em pacientes pediátricos quanto em adultos (MÄRKL; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019). As fusões NTRK são conhecidas desde 1982 (PULCIANI, 1982). No momento, sabemos que as proteínas de fusão TRK são raras em tumores sólidos comuns, com frequência < 1%, mas costumam ocorrer com maior frequência em tumores pediátricos raros. Os tumores com fusões NTRK são classificados em relação à sua frequência de acometimentos pela fusão, em tumores com alta e baixa frequência. Dentre os tumores com alta frequência, estão o carcinoma de mama secretório e fibrossarcoma infantil congênito, com uma prevalência da fusão maior que 90%, sendo mais comuns nos genes NTRK1 e NTRK3 e menos frequente no gene NTRK2, demonstrando que os receptores podem estar envolvidos de maneira diferente, de acordo com cada doença (BONGARZONE et al., 1996; NAKAGAWARA, 2001) (Figura 6).

Figura 6 - Ativação dos receptores TRK nas diversas neoplasias

The Trk oncogenes are activated in non-neurogenic neoplasms, while the Trk proto-oncogenes function in the tumors with neuronal origin³

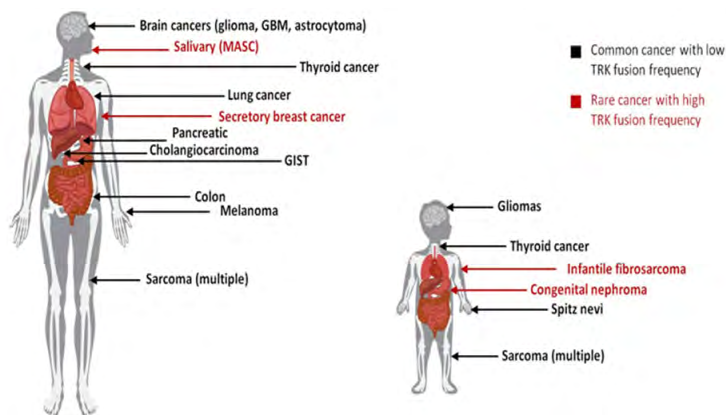
| | Targeted Trk | | |
|--|--------------|--------|--------|
| <i>Activation of the Trk oncogene by mutation or translocation: (non-neurogenic neoplasms)</i> | | | |
| Colon cancer | TrkA | | |
| Papillary thyroid cancer | TrkA | | |
| Acute myeloid leukemia (AML) | TrkA | | |
| <i>Aberrant expression of the Trk proto-oncogene: (neurogenic neoplasms)</i> | | | |
| Neuroblastoma | | | |
| Favorable | TrkA ↓ | | TrkC ↓ |
| Unfavorable | TrkA ↓ | TrkB ↓ | |
| Medulloblastoma | | | |
| Favorable | | | TrkC ↓ |
| Unfavorable | | | TrkC ↓ |
| Thyroid C-cell hyperplasia | | TrkB ↓ | |
| Medullary thyroid cancer | | | TrkC ↓ |

Fonte: Adaptado de Kakawara A e colaboradores (2001).

Outras neoplasias descritas com alta prevalência das fusões NTRK são o carcinoma de glândula salivar, análogo ao carcinoma de mama secretório (MASC), eo neuroblastoma mesoblástico congênito. Os tumores com baixa frequência de fusões NTRK podem ser ainda subdivididos em tumores com fusões que variam de 5-25% e com menos de 5%. No primeiro grupo, estão os carcinomas de tireoide e o tumor estromal

gastrointestinal (GIST). Dentre os tumores com frequência muito baixa < 5% ou até mesmo < 1%, pode-se citar o carcinoma colorretal, astrocitoma de alto grau, neoplasia de cabeça e pescoço, incluindo de glândula salivar e neoplasia de pulmão não pequenas-células, porém as fusões NTRK já foram descritas em diversas outras patologias (COCCO; SCALTRITI; DRILON, 2021) (Figura 7).

Figura 7 - Fusões TRK encontradas em diversos tipos de câncer



Fonte: Adaptado de Hyman e colaboradores (2017).

REARRANJOS *NTRK* E CÂNCER DE TIREÓIDE

A primeira descrição de rearranjo *NTRK* em neoplasia de tireoide ocorreu em 1989, sendo identificada a mutação no gene *NTRK1* no carcinoma papilífero da tireoide (BONGARZONE et al., 1986). Desde então, diversos estudos têm investigado a frequência dessas mutações em diferentes populações, demonstrando uma frequência baixa de modo geral em suas casuísticas, não excedendo 12% (RONSLEY et al., 2018) B and C (TrkA, TrkB and TrkC, exceto por uma alta prevalência observada em uma série nos Estados Unidos, com uma prevalência de 26% (PRASAD et al., 2016).

Os rearranjos de *NTRK1* são menos frequentes no CPT, em comparação com as fusões gênicas *RET*. (NIKIFOROVA, 2013) Embora menos frequentes, os rearranjos *NTRK1* encontrados no CPT desempenham papéis diretos, representando um evento precoce no processo de carcinogênese da glândula (GRECO; MIRANDA; PIEROTTI, 2010). Recentemente, rearranjos *ETV6-NTRK3* foram observados no CPT em associação à exposição à radiação ionizante, com fusões gênicas ativadoras da via de sinalização MAPK (LEEMAN-NEILL et al., 2014).

As fusões *NTRK* ocorrem tipicamente de maneira mutuamente excludente com outros *drivers* mitogênicos fortes, que são alterações genéticas que afetam os genes mais comuns, envolvidos na via de sinalização MAPK: *KRAS*, *NRAS* e *BRAF* (LASSEN, 2019).

Recentes estudos envolvendo pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens com CDT demonstraram doença mais extensa, características anatomopatológicas mais agressivas e piores resultados clínicos para os tumores positivos para os rearranjos *NTRK* (PRASAD et al., 2016; VANDEN BORRE et al., 2017).

Ao considerar esse grupo específico de pacientes, recentes estudos têm buscado oferecer um tratamento direcionado à inibição da fusão *NTRK*, com o intuito de controlar e tratar neoplasias portadoras dessa mutação. Está documentado que as fusões de *NTRK1/2/3* atualmente representam novos alvos terapêuticos em oncologia, pois podem ser inibidas com sucesso por inibidores de quinase direcionados. É importante notar que as respostas tumorais observadas são independentes do parceiro do gene 5' e de maneira independente da histologia tumoral (KUMAR-SINHA; KALYANA-SUNDARAM; CHINNAIYAN, 2015; DRILON et al., 2018).

As terapias alvo com inibidores de tirosina quinase (ITKs) constituem um avanço na prática clínica, a partir da maior compreensão de mutações específicas e seus respectivos fenótipos na tumorigênese tireoidiana. Elas representam uma importante opção terapêutica para o tratamento de casos avançados de CDTs. Recentemente, ITKs foram testados para o tratamento de CDT avançado, progressivo e com refratariedade ao iodo radioativo, tendo sido alguns deles recentemente aprovados para uso na prática clínica: sorafenibe/Nexavar® e lenvatinibe/Lenvima® para CDT e CPDT; vandetanibe/Caprelsea® e cabozantinibe/Coltrima® para o CMT; e atualmente os inibidores das fusões *NTRK*, larotrectinibe (VITRAKVI®) (VALERIO et al., 2017). O larotrectinibe (VITRAKVI®) recebeu aprovação acelerada da FDA e da ANVISA para tumores sólidos adultos e pediátricos com fusões *NTRK*, fusão sem mutações de resistência conhecidas (U.S Food & Drug, 2018; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020). A aprovação se baseou em resultados de estudos clínicos que mostraram altas taxas de resposta e respostas duradouras, além de sobrevida livre de progressão com o uso desse medicamento (DRILON et al., 2018). Os tumores avaliados foram tumores de glândula salivar, sarcoma de tecidos moles, fibrossarcoma infantil, tumor de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, melanoma, GIST, colangiocarcinoma, tumor de apêndice, câncer de mama e de pâncreas em um total de 55 pacientes (COCCO; SCALTRITI; DRILON, 2018).

Diante da possibilidade de identificação dos pacientes portadores da fusão *NTRK*, elegíveis para receberem o tratamento com terapia alvo com inibidor de *NTRK*, diversos métodos de rastreamento têm sido estudados nas últimas décadas (GATALICA et al., 2019).

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DOS REARRANJOS *NTRK*

Existem quatro opções para a testagem de fusões *NTRK*, em ordem de complexidade e custo: imunohistoquímica (IHC), FISH (*fluorescence in situ hybridization*), RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) e NGS (*next-generation sequencing*). Cada técnica contém suas vantagens específicas e limitações (MÄRKL; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019).

IMUNOHISTOQUÍMICA (IHC)

A IHC é certamente a técnica que tem a maior disponibilidade, melhor custo e facilidade de padronização. Os anticorpos pan-TRK para IHC detectam as proteínas TRK A, B e C, que podem ser expressas tanto nas proteínas selvagens, quanto nas de fusão. O problema é que a expressão proteica pode não ser propriamente resultante de um evento de fusão gênica (AMATU; SARTORE-BIANCHI; SIENA, 2016).

Atualmente, existem dois anticorpos disponíveis comercialmente. (SOLOMON et al., 2019) Um é específico para TRKA (EP 1058Y - Abcam), enquanto o outro é um anticorpo pan-TRK (clone EPR17341-Abcam e Ventana).

A positividade é definida com ao menos 1% de células positivas em qualquer padronização, incluindo membranosa, citoplasmática, perinuclear ou nuclear (SOLOMON et al., 2020).

Os padrões de marcação são variáveis na literatura. Segundo Rudzinski, o padrão de coloração difere entre as fusões *NTRK1 / 2* e as fusões *NTRK3*. Os casos positivos de *NTRK1 / 2* mostram apenas coloração citoplasmática, enquanto as fusões de *NTRK3* mostram coloração nuclear +/- citoplasmática (RUDZINSKI et al., 2018).

A especificidade é muito variável, conforme o tipo do tumor. Enquanto o anticorpo demonstra ter 100% de especificidade em carcinomas de cólon, pulmão, tireoide, pâncreas e trato biliar, a especificidade decresce em carcinomas de mama e glândula salivar, enquanto a marcação citoplasmática pode ser identificada, sendo ainda mais baixa em sarcomas. Falso-positivos ocorrem geralmente em tumores com músculos e diferenciação neural (sarcomas, gliomas, tumores neuroendócrinos); e falso-negativos, ocorrem com cânceres com fusões *NTRK* (SOLOMON et al., 2019, 2020).

Utilizando o clone de anticorpo monoclonal pan-Trk (mAb) EPR17341 (Abcam, Cambridge, MA), Hechtman e colaboradores relataram alta sensibilidade (95,2%) e especificidade (100%). Os autores registraram 41 casos com 21 casos positivos de fusão *NTRK* em diversos tipos de câncer (intestinal, cérebro, pulmão, carcinoma secretório, melanoma e sarcoma) (HECHTMAN, 2017). Em concordância, Rudzinski e colaboradores obtiveram sensibilidade de 97% e especificidade de 98%, usando também o clone EPR17341 da Abcam.). Nesse estudo, o anticorpo TrkA IHC (EP1058Y) também da

Abcam, teve sensibilidade de 100% e especificidade de 63% (RUDZINSKI et al., 2018). Já Gatalica e colaboradores investigaram uma grande coorte incluindo 4.136 casos, com 28 fusões *NTRK*, usando o clone EPR17341 da Abcam, e encontraram sensibilidade mais baixa de 75% e uma especificidade comparável de 95,9% (GATALICA et al., 2019).

Portanto, a IHC tem se provado altamente sensível e específica para a detecção das fusões *NTRK* e o pan-TRK é uma ferramenta valiosa para identificar a expressão *NTRK*. Porém, o teste pode ser falso positivo, já que detecta apenas proteínas transcritas e traduzidas das fusões (LASSEN, 2019).

TESTE DE HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE *IN SITU*

O teste de hibridação fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) é um método robusto e amplamente disponível, com vantagens quanto aos custos, alta velocidade de execução e boa sensibilidade e especificidade. Nessa técnica, é crucial que todas as três fusões de genes *NTRK* sejam avaliadas com sondas separadas. Isso causa um trabalho adicional em relação ao trabalho analítico *per se* e ao número de seções de parafina necessárias. (CU; SHU, W, 2016) O FISH pode ter utilidade limitada na identificação de genes de fusão *NTRK* porque não foram desenvolvidos para análise multiplex. Para detecção de fusões em diversos locais, como nos três genes *NTRK*, diversos testes de FISH precisariam ser realizados (ABEL; DUNCAVAGE, 2019).

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE POR TRANSCRIÇÃO REVERSA (RT-PCR)

A reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) também é bastante adequada, sobretudo quando os tumores apresentam alta frequência de fusões conhecidas (exemplo: câncer de mama secretório, MASC - *mammary analog secretory cancer* - de glândulas salivares, ou fibrossarcoma congênito). O RT-PCR é relativamente barato, rápido e bem estabelecido em muitos laboratórios. As desvantagens são os recursos limitados de multiplex dessa técnica, ou seja, a capacidade limitada de avaliação simultânea de vários locos independentes (MÄRKL; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019). A RT-PCR foi concebida para identificar apenas pontos de quebra e parceiros de translocação conhecidos e não pode identificar novos pontos de quebra ou novos parceiros de fusão (SABOUR; SABOUR; GHORBAN, 2017).

SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS)

O sequenciamento de nova geração (*next-generation sequencing*, NGS) é a ferramenta mais poderosa para procurar aberrações genéticas, incluindo fusões. Ele tem

sido amplamente utilizado nos ensaios clínicos atuais e fornece altíssima sensibilidade e a oportunidade de detectar outras aberrações moleculares. O NGS proporciona uma visão mais abrangente de uma grande quantidade de genes e pode identificar as fusões do gene *NTRK*, assim como outras alterações desencadeadoras, requerendo uma quantidade mínima de tecido. No entanto, é importante saber se o ensaio de NGS usado para os testes de *NTRK* realmente têm a capacidade específica de detectar fusões do gene *NTRK*. O tempo de execução é relativamente longo e o painel baseado em amplificadores pode falhar em detectar as aberrações desconhecidas. Outro aspecto importante é que a técnica NGS está presente apenas em uma minoria de laboratórios, porque os investimentos para essas tecnologias são altos, além da necessidade de equipe altamente capacitada e treinada (SABOUR; SABOUR; GHORBAN, 2017; MÄRKL; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019).

O NGS baseado em DNA é capaz de detectar as fusões *NTRK*; no entanto, fusões envolvendo *NTRK2* e *NTRK3* podem ser perdidas. Devido à natureza quimérica das transcrições das fusões, o sequenciamento de RNA é um melhor método para detecção *de novo* de fusões gênicas transcritas, incluindo os três membros da família *NTRK* (LASSEN, 2019).

Nos casos de tipos tumorais (raros), com alta frequência de fusões *NTRK* específicas e patognomônicas, investigação com imunohistoquímica inicial é a maneira mais barata, rápida e eficaz de rastreamento. Embora, confirmação por um segundo método, como RT-PCR, FISH ou NGS seja recomendado. Em instituições onde o NGS está disponível e o painel já utilizado inclui alterações *NTRK*, essa técnica também pode ser aplicada como primeira-escolha. Quando o NGS não é facilmente acessível ou há importantes preocupações com o custo, o IHC usando um anticorpo pan-TRK é o método de escolha, razoavelmente sensível para rastrear fusões *NTRK*. Casos positivos também, idealmente, devem ser confirmados novamente por uma segunda técnica (MÄRK; HIRSCHBÜHL; DHILLON, 2019). Albert e colaboradores recomendam abordagem adaptada à frequência em casos pediátricos. Em tumores com alta frequência de fusões conhecidas *ETV6-NTRK3*, recomenda-se começar com IHC/FISH (*ETV6* e/ou *NTRK3*) /RT-PCR. Os resultados negativos precisam ser reavaliados pelo NGS. Em tumores considerados intermediários, como carcinoma papilífero (CPT), considerar IHC/NGS. Gliomas de alto grau devem ser testados com a técnica NGS, porque os tecidos gliais podem fisiologicamente expressar TRK. O sarcoma indiferenciado ou de células fusiformes também deve ser avaliado com NGS (ALBERT et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, muitos estudos têm buscado encontrar alterações genéticas relacionadas à patogênese do câncer de tireoide na população pediátrica. Os primeiros estudos

foram baseados somente na análise de um ou poucos genes e apenas um número limitado de alterações genéticas foi investigado. Finalmente, após o aperfeiçoamento das técnicas de sequenciamento genético, que são hoje capazes de investigar uma ampla parte do genoma e até mesmo todo o genoma, com relativa facilidade, o conhecimento sobre as diferentes histologias na neoplasia da tireoide está sendo decifrado (ROMEI; ELISEI, 2021).

Em adição à diretriz da America Thyroid Association (ATA) para o manejo nos nódulos diferenciados de tireoide, com foco em pacientes adultos, que inclui recomendações para cirurgia extensa e tratamento com radio-iodo, uma diretriz distinta para o manejo de pacientes pediátricos foi publicada pela primeira vez em 2015, em um esforço para mitigar os efeitos negativos, em longo prazo, de uma cirurgia agressiva e o do tratamento com radio-iodo em pacientes jovens. Em certos casos de doença avançada em pacientes jovens, para os quais o tratamento padrão não é possível de ser realizado, uma estratégia que abrange uma terapia molecular direcionada a um tumor que carrega alterações genômicas relevantes, baseada em evidências clínicas, pode ser compatível com terapias-alvo aprovadas ou a terapias em investigação em ensaios clínicos, quando apropriadas (FRANCIS et al., 2015; HAUGEN et al., 2015; VANDEN BORRE et al., 2017).

Nesse cenário, encontrar pacientes com a fusão NTRK é difícil, pois esta é uma alteração molecular relativamente rara em cânceres comuns. A implementação de recursos ou pesquisas que ofereçam a possibilidade de identificar os principais *drivers* oncogênicos em pacientes pediátricos que falham na terapia inicial e que são potenciais candidatos à terapia alvo, é de fundamental importância no manejo terapêutico dessa doença, uma vez que é capaz de modificar de forma favorável o prognóstico da neoplasia de tireoide nessa população.

REFERÊNCIAS

ABEL, H. J.; DUNCAVAGE, E. J. Detection of structural DNA variation from next generation sequencing data: a review of informatic approaches. *Cancer Genetics*, Amsterdam, v. 206, n. 12, p. 432-440, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405614/>. Acesso em: 9 ago. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Novo registro. *Anvisa*, Brasília, DF, [20--]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=vitrakvi-larotrectinibe-e-vitrakvi-tm-larotrectinibe-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5555812&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content. Acesso em: 19 maio 2020.

- ALBERT, C. M. *et al.* 2019 TRK Fusion Cancers in Children: a Clinical Review and Recommendations for Screening. *Journal of Clinical Oncology*, [s. l.], v. 37, p. 513-524, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592640/>. Acesso em: 15 set. 2021.
- ALESSANDRI, A. J. *et al.* Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Medical and Pediatric Oncology*, New York, v. 35, n. 1, p. 41-46, 2000.
- ALZAHIRANI, A. S. *et al.* Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 91, n. 3, p. 740-746, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604709/>. Acesso em: 26 jul. 2021.
- ALZAHIRANI, A.S. *et al.* Uncommon TERT Promoter Mutations in Pediatric Thyroid Cancer. *The Official Journal of: American Thyroid Association*, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 235-241, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456750/>. Acesso em: 23 jul. 2021.
- AMATU, A.; SARTORE-BIANCHI, A.; SIENA, S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*, London, v. 18, n. 1, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843590/>. Acesso em: 7 set. 2021.
- AMIN, M. B. *et al.* (ed.). *AJCC cancer staging manual*. 8. ed. Chicago: Springer International Publishing, 2017. Disponível em: <http://www.springer.com/la/book/9783319406176>. Acesso em: 17 nov. 2017.
- BEIMFOHR, C. *et al.* NTRK1 re-arrangement in papillary thyroid carcinomas of children after the Chernobyl reactor accident. *International Journal of Cancer*, New York, v. 80, n. 6, p. 842-847, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10074915/>. Acesso em: 3 ago. 2021.
- BONGARZONE, I. *et al.* Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 81, n. 5, p. 2006-2009, 1996.
- BONGARZONE, I. *et al.* High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*, Basingstoke, v. 4, n. 12, p. 1457-1462, 1989.
- BRZEZIAŃSKA, E.; PASTUSZAK-LEWANDOSKA, D.; LEWIŃSKI, A. Rearrangements of NTRK1 oncogene in papillary thyroid carcinoma. *Neuro Endocrinology Letters*, Weinheim, v. 28, n. 3, p. 221-229, 2007.
- CHEN, Y.; CHI, P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *Journal of Hematology & Oncology*, London, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2018.
- COCCO, E.; SCALTRITI, M.; DRILON, A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, New York, v. 15, n. 2, p. 731-747, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333516/>. Acesso em: 8 ago. 2021.
- COLLINI, P. *et al.* Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatric Blood & Cancer*, Hoboken, v. 46, p. 300-306, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16047353/>. Acesso em: 4 ago. 2021.
- CORDIOLI, M. I. C. V. *et al.* Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *The Official Journal of: American Thyroid*

Association, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 182-188, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27849443/>. Acesso em: 5 set. 2021.

CUI, C.; SHU, W.; LI, P. Fluorescence In situ Hybridization: cell-based genetic diagnostic and research applications front cell. *Developmental Biology*, New York, v. 4, p. 89, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656642/>. Acesso em: 6 ago. 2021.

DEL CASTILLO, M. *et al.* Secretory Breast Carcinoma: a Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *The American Journal of Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 39, p. 1458-1467, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291510/>. Acesso em: 6 ago. 2021.

DRILON, A. *et al.* Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 378, p. 731-739, 2018.

FDA APPROVES larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. *US Food & Drug*, Washington, D.C., 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions>. Acesso em: 19 maio 2020.

FRANCIS, G. L. *et al.* Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *The Official Journal of: American Thyroid Association*, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 716-759, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900731/>. Acesso em: 5 abr. 2021.

GALUPPINI, F. *et al.* Differentiated Thyroid carcinoma in pediatric age: genetic and clinical scenario. *Frontiers in endocrinology*, Lausanne, v. 10, p. 1-28, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456750/>. Acesso em: 26 jul. 2021.

GATALICA, Z. *et al.* Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern Pathology*, Hagerstown, v. 32, n. 1, p. 147-153, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171197/>. Acesso em: 24 ago. 2021.

GIVENS, D. J. *et al.* BRAF V600E does not predict aggressive features of pediatric papillary thyroid carcinoma. *The Laryngoscope*, [St. Louis], v. 124, n. 9, p. 389-393, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604709/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

GOLPANIAN, S. *et al.* Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. *Pediatric Surgery International*, Berlin, v. 32, n. 3, p. 201-208, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717936/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

GRECO, A.; MIRANDA, C.; PIEROTTI, M. A. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Amsterdam, v. 321, n. 1, p. 44-49, 2010.

HAUGEN, B. R. *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, New York, v. 1, n. 1, p. 1-113, 2016.

HECHTMAN, J. F. *et al.* Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *The American Journal of Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 41, n. 11, p. 1547-1551, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5636652/>. Acesso em: 6 ago. 2021.

- HSIAO, S. J. *et al.* Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *The Journal of Molecular Diagnostics*, Bethesda, v. 21, n. 4, p. 553-571, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075511/>. Acesso em: 23 ago. 2021.
- HU J, Y. *et al.* Thyroid carcinoma: phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 4, p. 1-68, 2021.
- HYMAN, D. M. *et al.* The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *American Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 35, n. 18, 2017. Não paginado.
- JENNINGS, L. J. *et al.* Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: a joint consensus recommendation of the association for molecular pathology and college of american pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*, Bethesda, v. 19, n. 3, p. 341-365, 2017.
- KIMURA, E. T. *et al.* High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer research*, Philadelphia, v. 63, n. 7, p. 1454-1457, 2003.
- KUMAR-SINHA, C.; KALYANA-SUNDARAM, S.; CHINNAIYAN, A. M. Landscape of gene fusions in epithelial cancers: seq and ye shall find. *Genome Medicine*, London, v. 129, p. 1-18, 2015. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-015-0252-1>. Acesso em: 5 set. 2021.
- KUMMAR, S.; LASSEN, U. N. TRK Inhibition: a New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Targeted Oncology*, Paris, v. 13, n. 5, p. 545-556, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276762/>. Acesso em: 3 ago. 2021.
- LA QUAGLIA, M. P. *et al.* Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Journal of Pediatric Surgery*, Philadelphia, v. 35, n. 6, p. 955-959, 2000. Discussion 960. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9563542/>. Acesso em: 13 jul. 2021.
- LAETSCH, T. W.; HAWKINS, D. S. Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*, London, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350734/>. Acesso em: 8 ago. 2021.
- LASSEN, U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open*, London, v. 4, p. 1-3, 2019. Supl. 2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890394/>. Acesso em: 15 set. 2021.
- LEEMAN-NEILL, R. J. *et al.* ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer Letters*, New York, v. 120, n. 6, p. 799-807, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327398/>. Acesso em: 5 set. 2021.
- LI, M. M. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the association for molecular pathology, american society of clinical oncology, and college of american pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*, Bethesda, v. 19, n. 1, p. 4-23, 2017.

LLOYD, R. V. *et al.* *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4. ed. Lyon: WHO, 2017.

LORUSSO, L. *et al.* Thyroid cancers: from surgery to current and future systemic therapies through their molecular identities. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 6, p. 1-60, 2021.

MAHAJAN, K.; MAHAJAN, N. P. Cross talk of tyrosine kinases with the DNA damage signaling pathways. *Nucleic Acids Research*, Oxford, v. 43, p. 10588-10601, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678820/>. Acesso em: 12 set. 2021.

MARCHIÒ, C. *et al.* ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology*, New York, v. 30, p. 1417-1427, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268127/>. Acesso em: 15 ago. 2021.

MÄRKL, B.; HIRSCHBÜHL, K.; DHILLON, C. NTRK-Fusions – a new kid on the block. *Pathology – Research and Practice*, [s. l.], v. 215, n. 10, p. 152572, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400924/#:~:text=NTRK%20fusions%20occur%20in%20many,which%20NTRK%20fusions%20are%20pathognomonic>. Acesso em: 7 set. 2021.

MICCOLI, P. *et al.* Papillary thyroid cancer: pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad. Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, St. Louis, v. 138, n. 2, p. 200-203, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824721/>. Acesso em: 5 jul. 2021.

NAKAGAWARA, A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters*, New York, v. 169, p. 107-114, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431098/>. Acesso em: 5 abr. 2021.

NAM, S.H. *et al.* A comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC staging system in terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncology*, Oxford, v. 87, p. 158-164, 2018.

NEWMAN, K. D. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Annals of Surgery*, Philadelphia, v. 227, n. 4, p. 533-541, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9563542/>. Acesso em: 5 jul. 2021.

NIEDZIELA, M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer*, Bristol, v. 13, n. 2, p. 427-453, 2006.

NIKIFOROVA, M. N. *et al.* Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 98, n. 11, p. 1152-1860, 2013.

OKIMOTO, R. A.; BIVONA, T. G. Trackin Down Response and Resistance to TRK Inhibitors. *Cancer Discovery*, Philadelphia, v. 6, n. 1, p. 14-16, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747892>. Acesso em: 5 set. 2021.

OTSUBO, R. *et al.* Sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma harboring the ETV6/NTRK3 fusion oncogene in a 7-year-old Japanese girl: a case report and review of literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, London, v. 31, p. 461-467, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427554/>. Acesso em: 8 ago. 2021.

PEKOVA, B. *et al.* Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocrine Connections*, Bristol, v. 8, n. 6, p. 796-805, 2019.

PENKO, K. *et al.* BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients. *Thyroid Journal Archives*, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 320-325, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15876153/>. Acesso em: 16 jul. 2021.

PRASAD, M. L. *et al.* NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Tropic of Cancer*, London, v. 122, n. 7, p. 1097-1107, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26784937/>. Acesso em: 3 ago. 2021.

PRASAD, P. K. *et al.* Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist. *Pediatric Blood & Cancer*, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 28141, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275118/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

PULCIANI, S. *Oncogenes in solid human tumours*. Nature, London, v. 300, n. 1982, p. 539-542, 1982.

RANGEL-POZZO A. *et al.* Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers*, Basel, v. 12, n. 11, p. 1-26, 2020.

REMIKER, A. S. *et al.* Differentiated thyroid cancer in the pediatric/adolescent population: evolution of treatment. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, New York, v. 41, n. 7, p. 532-536, 2019.

RICARTE-FILHO, J. C. *et al.* Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *Journal of Clinical Investigation*, Oxford, v. 123, n. 11, p. 4935-4944, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135138/>. Acesso em: 24 ago. 2021.

RIVKEES, S. A. *et al.* The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocrine Reviews*, Baltimore, v. 32, n. 6, p. 798-826, 2011.

ROMEI, C.; ELISEI, R. A narrative review of genetic alterations in primary thyroid epithelial cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 4, p. 1-36, 2021.

RONSLEY, R. *et al.* 8 Application of genomics to identify therapeutic targets in recurrent pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, Woodbury, v. 4, n. 2, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610391/>. Acesso em: 3 ago. 2021.

RUBINSTEIN, J. C. *et al.* Lymph node ratio predicts recurrence in pediatric papillary thyroid cancer. *Journal of Pediatric Surgery*, Philadelphia, v. 54, n. 1, p. 129-132, 2019.

RUDZINSKI, E. R. *et al.* Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 42, p. 927-935, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683818/#:~:text=Tumors%20with%20NTRK1%20or%20NTRK2,rearrangements%20in%20pediatric%20mesenchymal%20tumors>. Acesso em: 6 ago. 2021.

RUSSO, M. *et al.* Differentiated thyroid cancer in children: Heterogeneity of predictive risk factors. *Pediatric Blood & Cancer*, Hoboken, v. 65, p. 27226, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768715/>. Acesso em: 4 ago. 2021.

SABOUR L.; SABOUR, M.; GHORBAN, S. Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. *Pathology and Oncology Research*, London, v. 23, p. 225-234,

2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722982/#:~:text=NGS%20is%20utilized%20to%20novel,appropriate%20targeted%2C%20therapeutic%20and%20prognostic.> Acesso em: 13 ago. 2021.

SASSOLAS, G. *et al.* Oncogenic alterations in papillary thyroid cancers of young patients. *Thyroid Journal Archives*, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 17-26, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150560/#:~:text=Conclusion%3A%20PTCs%20in%20young%20patients,tumor%20aggressiveness%20and%20BRAF%20mutation>. Acesso em: 16 jul. 2021.

SCOTT, L. J. Larotrectinib: first global approval. *Drugs*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 201-206, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635837/>. Acesso em: 8 ago. 2021.

SHULMAN, D. S.; DUBOIS, S. G. The Evolving Diagnostic and Treatment Landscape of NTRK-Fusion-Driven Pediatric Cancers. *Pediatric Drugs*, Boston, v. 22, p. 189-197, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965543/>. Acesso em: 15 set. 2021.

SILVER, C. E. *et al.* Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head & Neck*, New York, v. 33, n. 7, p. 1052-1059, 2011.

SOLOMON, J. P. *et al.* NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern Pathology*, Hagerstown, v. 33, n. 1, p. 38-46, 2020.

SOLOMON, J. P. *et al.* Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology*, Dordrecht, v. 30, p. 16-22, 2019. Supl. 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859817/pdf/mdz384.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2021.

STEFAN, A.-I. *et al.* Pediatric Thyroid Cancer in Europe: An Overdiagnosed Condition? A Literature Review. *Diagnostics*, Oxford, v. 10, n. 2, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168245/pdf/diagnostics-10-00112.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2021.

SUGINO, K. *et al.* Papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: long-term follow-up and clinical characteristics. *World Journal of Colorectal Surgery*, Berkeley, v. 39, n. 9, p. 2259-2265, 2015.

TAMAM, M. *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in children: Clinical characteristics and long-term follow-up. *World Journal of Nuclear Medicine*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 28-35, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190019/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

VACCARELLA, S. *et al.* Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? -The Increasing Impact of Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*, [Boston], v. 375, p. 614-617, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532827/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

VAISHNAVI, A. *et al.* Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nature Medicine*, London, v. 19, n. 11, p. 1469-1472, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162815/>. Acesso em: 8 set. 2021.

VAISHNAVI, A.; LE, A. T.; DOEBELE, R. C. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discovery*, Philadelphia, v. 5, p. 25-34, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162815/>. Acesso em: 8 set. 2021.

VALERIO, L. *et al.* Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clinical Oncology*, New York, v. 29, n. 5, p. 316-324, 2017.

VANDEN BORRE, P. *et al.* Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. *The Oncologist*, Dayton, v. 22, n. 3, p. 255-263, 2017.

VIGNERI, R.; MALANDRINO, P.; VIGNERI, P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Current Opinion in Oncology*, Warszawa, v. 27, n. 1, p. 1-7, 2015.

VRIENS, M. R. Clinical and molecular features of papillary thyroid cancer in adolescents and young adults. *Cancer Letters*, New York, v. 117, n. 2, p. 259-267, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824721/>. Acesso em: 4 ago. 2021.



A Lagoa

*Original pintado
com a boca por
Waldemar Merz*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

OS CIMENTOS BIOCERÂMICOS PODEM SER CONSIDERADOS COMO UMA OPÇÃO DEFINITIVA NA ENDODONTIA?

Sérgio Ricardo Matos de Almeida

Ana Rita Sokolonski Antòn

Danilo Barral de Araújo

Ricardo Wagner Dias Portela

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O odontólogo deve ter conhecimento amplo de tudo aquilo que se propõe a executar, desde o estabelecimento do diagnóstico até a complementação do tratamento endodôntico, dando importância devida a todas as etapas, tais como: abertura coronária, sanificação, modelagem e obturação do canal, incluindo os cuidados com a preservação do paciente¹. A obturação do sistema de canais radiculares complementa todos os procedimentos realizados durante o preparo obedecendo os princípios mecânicos e biológicos exigidos, sempre buscando a sanificação dos condutos, criando uma forma para receber um selamento o mais hermético possível. A obturação adequada deve ser compacta e completa, realizada com materiais inertes ou antissépticos capazes de assegurar o selamento hermético para impedir a percolação e microinfiltração de exsudato periapical para o interior do canal, impedindo dessa forma, a reinfecção e a possibilidade de se criar um ambiente favorável para que ocorra o reparo dos tecidos periapicais².

O preparo mecânico associado às substâncias químicas auxiliares da instrumentação por si só, não garante a erradicação de todos os microrganismos do interior do canal radicular, uma vez que se trata de um sistema de canais onde as ramificações não permitem a ação integral dos instrumentos e das substâncias utilizadas^{3,4,5,6,7,8}. Portanto tem-se lançado mão de compostos fenólicos e outras substâncias antimicrobianas para sanificar o sistema de canais após o preparo e antes da obturação⁹. Tem-se preconizado também, cimentos endodônticos com propriedades antimicrobianas o que ajudaria na eliminação dos microrganismos residuais^{4,10}.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A endodontia é a especialidade da odontologia que previne ou trata as patologias de origem pulpar e periapical. O objetivo final é curar a doença endodôntica e permitir que o dente afetado restabeleça as suas funções através do tratamento restaurador complementar¹¹.

Fatores de ordem traumática, bacteriana ou iatrogênica, como o uso de alta rotação sem uma refrigeração adequada, podem desencadear a necessidade de tratamento endodôntico¹².

Considerando estes aspectos, o tratamento endodôntico pode ser realizado numa única ou em múltiplas sessões, dependendo das condições patológicas da polpa e a presença ou não de contaminação. Todo o processo dependerá da situação apresentada pelo dente a ser submetido ao tratamento endodôntico, dos fatores que levaram este elemento a necessitar do tratamento e se há condições hábeis para obturá-lo¹².

O tratamento endodôntico é conservador ao ser equiparado à perda do elemento dentário. Tratar um dente endodonticamente consiste na última alternativa para se manter o dente na cavidade bucal. Embora este elemento mantido não tenha mais a sua polpa, isto é, o tecido vivo preenchendo os canais radiculares, há a presença do ligamento periodontal que, em comparação a um implante, ainda é uma enorme vantagem¹².

Um adequado tratamento endodôntico consiste em limpar e modelar mecânica e quimicamente os condutos radiculares, visando a eliminação dos microrganismos patógenos e suas respectivas toxinas. Várias técnicas podem ser utilizadas para prevenir ou eliminar as bactérias nos condutos e túbulos dentinários, não existindo uma hierarquia ou classificação mais ou menos efetiva. Técnicas como pulpotomia, tratamento expectante, pulpectomia e o efetivo tratamento endodôntico com o total selamento dos condutos, realizado em várias seções ou numa seção única, têm em comum o mesmo objetivo, evitar e ou eliminar a colonização bacteriana¹².

Através de estudo clínico realizado com a duração de 2 anos, foi constatado um sucesso da ordem de 97,26% das intervenções realizadas quando a tríade de tratamento endodôntico, isto é, ampliação, esterilização e obturação do canal foi empregada. Este estudo constatou que o fracasso do tratamento estaria relacionado com a incorreta obturação do canal¹³. Inicialmente, os profissionais preenchiam os canais radiculares com pastas injetadas com o auxílio de seringas ou brocas especiais. Em 1925, Rickert propôs o uso de um cimento associado com cones de guta-percha¹³. Ainda nesse mesmo ano, instrumentos rotatórios foram aplicados na inserção de pastas nos canais radiculares. Em 1933, Dr. E. A. Jasper introduziu os cones de prata standardizados, usados em associação com o cimento Neo-balsam¹.

Muitos materiais foram e são utilizados no procedimento obturador, podendo ser classificados como pastas que tomam presa ou não, cones mais cimentos e guta-percha plastificada.¹ Todas estas técnicas objetivam que o canal esteja completamente selado após a obturação incluindo suas variações anatômicas e canais acessórios, uma vez que fluidos proeminentes dos tecidos periapicais podem ser geradores de uma recontaminação dos canais radiculares^{14,15}.

Portanto, a obturação do canal radicular complementa todo o esforço realizado nas demais etapas do tratamento, conduzindo e contribuindo para o êxito definitivo. Para alcançar os objetivos desta importante fase, além das técnicas, o material obturador assume um papel de extrema importância¹⁶.

As modernas técnicas de obturação procuram lançar mão de uma maior quantidade de guta-percha e de uma fina película de cimento, visto que hoje tem-se a consciência de que o cimento representa a porção frágil da obturação. Ainda assim, os cimentos endodônticos continuam representando um importante papel no controle da percolação apical, escoando para as ramificações e melhorando a adaptação da obturação às irregularidades da interface dentina-material obturador. Se não houver o completo preenchimento de todos os canais radiculares e suas ramificações o sucesso desta terapêutica em dentes despulpados poderá ser comprometido¹.

Dessa forma, as substâncias cimentantes devem ocupar os túbulos dentinários, unir-se intimamente às fases orgânicas e inorgânicas da dentina, destruir ou neutralizar os microrganismos e seus subprodutos, induzir a neoformação cementária e fortalecer o sistema de canais radiculares¹⁷. Neste panorama, a Odontologia adesiva agrega mais uma característica ao cimento ideal, a ausência de eugenol, substância que interfere na resistência da união dos sistemas resinosos¹⁸. Além disso, os melhores selantes devem ter atividade antimicrobiana¹⁹. Na atualidade, não existe comercialmente algum selante que satisfaça todas essas características.

Sabe-se que não é possível a completa eliminação dos microrganismos do interior da microanatomia endodôntica. Entretanto, a redução significativa dos microrganismos intracanaís e conseqüente redução da infecção, cria um ambiente intracanal desfavorável ao crescimento microbiano,²⁰ vindo a ser a condição suficiente para se alcançar o sucesso do tratamento. Com esse objetivo novas técnicas de preparo têm sido preconizadas como também os cimentos obturadores com ação antimicrobiana mais efetiva. Dessa maneira, com o espaço do canal preparado e preenchido obtém-se, assim, um selamento considerado ideal, particularmente, na porção apical, diminuindo, sobremaneira, o risco de recontaminação nesta área, uma vez que os cimentos possuem ação antimicrobiana por até duas semanas, desde que considerado o tempo necessário para que se desenvolva a presa total desses materiais uma vez aplicados^{21,22}.

Para atender ao máximo de requisitos dos cimentos ideais e preencher todo o espaço anteriormente ocupado pelo tecido pulpar, promovendo um selamento adequado nos

sentidos apical, lateral e coronário, o material cimentante deve ser um material estável e que se mantenha de forma permanente sem ultrapassar os seus limites, ou seja, sem alcançar o periodonto.^{23,24} Deve, ainda, promover a cementogênese, ser biocompatível e não irritante aos tecidos do periápice.^{4,6} Para se ter um produto de boa qualidade, o cimento deve apresentar propriedades biológicas e físico-químicas adequadas, entre as quais, não desencadear respostas imunes aos tecidos periapicais, permitir um bom selamento do canal radicular e ser reabsorvido no periápice dental, caso venha a extravasar, além de possuir ação antimicrobiana.^{25,26}

Os cimentos endodônticos podem ser classificados de acordo com a composição química em: cimentos de óxido de zinco e eugenol, cimentos de hidróxido de cálcio, cimentos de ionômero de vidro, cimentos à base de metacrilato de natureza polimérica e mais recentemente, cimentos biocerâmicos.²⁷

O cimento composto de óxido de zinco e Eugenol (Endofil) tem sido empregado como padrão de comparação devido as suas reconhecidas propriedades antimicrobinas.^{28, 29} Este cimento é capaz de inibir o crescimento de *Enterococcus faecalis* no teste de contato direto²⁹ e no teste de difusão em disco.^{28,29} Ao serem avaliadas as propriedades físicas de doze cimentos, entre os quais o óxido de zinco e eugenol, não foi observado o escoamento do cimento. Esta propriedade foi avaliada mediante a observação do caminho percorrido por porções dos cimentos colocadas sobre placas de vidro mantidas na posição vertical durante 24 horas. Além disso, o tempo de presa em torno de 20 horas posicionou este cimento entre os materiais com maiores tempos de presa.

Dentre os agentes cimentantes tradicionais, o Sealer 26 que é a base de resina epóxi, é responsável pela adaptação da obturação às paredes dentinárias por ser associado ao hidróxido de cálcio e bismuto, possui alto poder de adesão e efeito antibacteriano. Este produto é originado e modificado do cimento AH 26.³⁰ A resina epóxi ainda confere menor capacidade de dissolução, melhor estabilidade dimensional e resistência à infiltração microbiana³¹.

Os cimentos biocerâmicos foram introduzidos na prática endodôntica sendo patenteados para o uso odontológico por Torabinejad e White, tornando-se um dos materiais endodônticos mais amplamente estudados nas últimas duas décadas, trazendo grandes benefícios e melhorias às técnicas existentes.³² Estes cimentos promovem a cicatrização dos tecidos pulpar e periapical, possuem uso simples e são compostos por silicato tricálcico e dicálcico, fosfato de cálcio, hidróxido de cálcio e óxido de zircônio como um radiopacificador.³³

Tais materiais atraíram a atenção da comunidade odontológica devido a composição ser baseada em silicato e fosfato de cálcio.

Existem duas grandes vantagens associadas ao uso dos materiais biocerâmicos: a biocompatibilidade, que é uma propriedade que assegura a tolerância pelos tecidos periapicais, e a presença do fosfato de cálcio por meio do qual se forma uma estrutura

cristalina semelhante à hidroxiapatita capaz de melhorar a ligação físico-química entre o cimento e a dentina radicular³². Devido às suas propriedades, diversos produtos vêm sendo lançados no mercado. Tais materiais para a obturação dos canais radiculares foram elaborados para o uso com guta-percha, entretanto, podem ser aplicados isoladamente em retrobturações, capeamentos pulpare, pulpotomias, formação de barreiras apicais, apicificação e reparação de perfurações.³²

Dentre os cimentos biocerâmicos, o MTA Fillapex[®] é um cimento obturador que apresenta um agregado de trióxido mineral (MTA) em sua estrutura química³⁴. Integrado à dentina, fato observado através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), através da deposição de numerosos grupos de apatita sobre as fibrilas de colágeno dentinário em toda a superfície dos túbulos dentinários em contato com o MTA é também promotor da mineralização osteoblástica³⁵. A extensão da sua mineralização aumenta com o tempo³⁶. Entretanto, apresenta características físico-químicas indesejáveis, tais como a consistência arenosa que dificulta o manuseio do material³⁷, o baixo escoamento, a alta porosidade, o longo tempo de presa e a coloração³⁸, sem interferência na biocompatibilidade e bioatividade do material.³⁹ Entretanto, o MTA Fillapex[®] apresenta efeito citotóxico grave quando exposto às células-tronco germinais dentárias humanas in vitro, sendo que esse efeito não diminui com o tempo. O alto potencial citotóxico do material pode ser explicado pela ativação contínua de seu componente principal, o salicilato.⁴⁰

Sem dúvida alguma, mesmo diante todo o avanço técnico-científico acerca dos cimentos obturadores e das técnicas empregadas no tratamento do canal radicular, falhas podem ocorrer, diante da presença de microrganismos anaeróbios facultativos tais como, *Enterococcus faecalis*^{41,42,43,44 45, 46} e *Staphylococcus aureus*, e *Candida albicans* que apresentam maior resistência aos tratamentos.⁴⁷ Foi constatado em vários estudos que os principais fatores associados à falha endodôntica são a persistência da infecção microbiana no sistema de canais radiculares ou na área perirradicular. Frequentemente, o microrganismo pode ter sobrevivido aos procedimentos biomecânicos ou o canal pode ser invadido via extravasamento coronal de obturação radicular. Estudos revelaram que dentes obturados com lesões periapicais persistentes geralmente abrigam várias espécies de bactérias, sendo que as bactérias gram positivas dominam a microbiota⁴⁷.

Nesse contexto, o *E. faecalis* apresenta-se como o microrganismo mais resistente aos medicamentos intracanalais, podendo sobreviver nos canais radiculares por 12 meses,⁴³ à medida que invade os túbulos dentinários resistindo à privação nutricional prolongada^{43,44}. Este microrganismo gram positivo presente em infecções endodônticas persistentes assintomáticas apresenta prevalência de 24 a 77% relacionada à sua capacidade de competir com outros microrganismos e se adaptar às condições adversas⁴⁵. Apesar de ser um organismo responsável por uma pequena proporção da microbiota em canais não tratados, o *E. faecalis* é um organismo que desempenha um papel importante na

etiologia das lesões perirradiculares após o tratamento do canal radicular. Encontrados geralmente na polpa necrótica, são cocos gram positivos facultativos que ocorrem isoladamente, em pares ou como cadeias curtas¹⁶. Também são encontrados nos casos de falha do tratamento endodôntico sobrevivendo no canal radicular como um único organismo ou como um componente principal da microbiota.⁴⁷

Este microrganismo ainda é difícil de ser eliminado por meio de medicação intracanal, desde que esteja estabelecido nos túbulos dentinários. Portanto, pode ser vantajoso se o selante exercer alguma atividade antimicrobiana como o último elemento no regime de tratamento.⁴⁸ O *E. faecalis* é capaz de sobreviver ao efeito antimicrobiano do hidróxido. Este fato parece ser o resultado de uma bomba de prótons em funcionamento que leva os prótons para dentro da célula acidificando o citoplasma. Sua sobrevivência em hipoclorito de sódio foi atribuída à possibilidade de que a solução seja tamponada pela dentina ou então alguma variação em cepa de *E. faecalis* que pode permitir que sobrevivam a baixas concentrações desta substância⁴⁸.

Dentre as bactérias ainda podemos destacar o *Enterococcus faecium*, que é uma bactéria gram positiva, frequentemente encontrada em canais radiculares de dentes com insucesso endodôntico, em complicações durante as intervenções, no pós-operatório imediato (processos inflamatórios agudos) ou mediato (com lesões persistentes e refratárias). No ser humano é encontrado, principalmente no trato intestinal, como também podem ocorrer colônias na cavidade bucal, na vesícula biliar, na uretra e na vagina. No intestino, o *E. faecium* apresenta papel simbiótico e sinérgico, uma vez que auxilia o crescimento do *Lactobacillus acidophilus* e também produz o ácido DL-lático, que reduz o pH intestinal promovendo uma inibição de bactérias patogênicas, além de também produzir a enzima amilase⁴⁹.

Sob a ótica da odontologia, muitas afecções bucais são desencadeadas por bactérias. Apesar de algumas serem consideradas necessárias para manter a saúde bucal, outras trazem prejuízos, como é o caso da *Escherichia coli*. Esta é uma bactéria gram-negativa anaeróbia facultativa também isolada de infecções periapicais de tratamentos endodônticos. Está presente no trato intestinal de seres humanos e pode estar presente na cavidade bucal de alguns indivíduos²⁹. Algumas cepas de *Escherichia coli* habitam o aparelho digestivo de pessoas saudáveis como parte da microbiota intestinal normal. Porém, algumas cepas adquiriram genes de fatores de patogenicidade que possibilitam causar infecção. Os eventos infecciosos mais comuns causados por *Escherichia coli* são: gastroenterite, infecção urinária, infecções biliares, infecções que se instalam em feridas pós-cirúrgicas e em diabéticos descontrolados, inclusive infecções na corrente sanguínea. As infecções por *E. coli* que ocorrem fora do trato digestivo acometem mais comumente pessoas com a saúde debilitada ou em uso de antibióticos²⁹.

A *Candida albicans* é um fungo anaeróbio facultativo⁵⁰, que também exerce um papel importante na falha do tratamento endodôntico. Trata-se do fungo mais

importante isolado do sistema de canais radiculares.⁵¹ Este fungo está presente naturalmente na cavidade bucal sem causar infecção ou sintomas patogênicos⁵⁰. Normalmente a *Candida albicans* pode ser encontrada em várias partes do corpo, sendo mais frequente na mucosa vaginal de mulheres, na cavidade bucal, no trato gastrointestinal e urinário. Vive em equilíbrio com o seu hospedeiro, no entanto quando acontece alguma alteração nesse equilíbrio, a *C. albicans* pode proliferar e originar sintomas de acordo com o local em que é encontrada, podendo haver o aparecimento de placas brancas na boca, garganta e língua, dor e ardor ao urinar, além de corrimento branco e espesso no trato genital, por exemplo⁵⁰.

Estudos recentes demonstram que a frequência desse microrganismo no interior dos canais radiculares em infecções primárias pode variar de 0,5 a 41% e de 18 a 22% nas infecções persistentes^{50,52,53}. A subestimação da presença da candida no interior dos canais radiculares pode contribuir para o insucesso do tratamento endodôntico, pois as manobras de desinfecção no decorrer do processo podem não ser eficazes contra essas leveduras, visto que possuem resistência ao hidróxido de cálcio e ao hipoclorito de sódio, apresentam bom crescimento em dentina, polimorfismo celular e capacidade de formação de biofilmes, dessa forma, sobrevivem mesmo na ausência de nutrientes e em condições anaeróbias e estáticas^{50,52,53,54}.

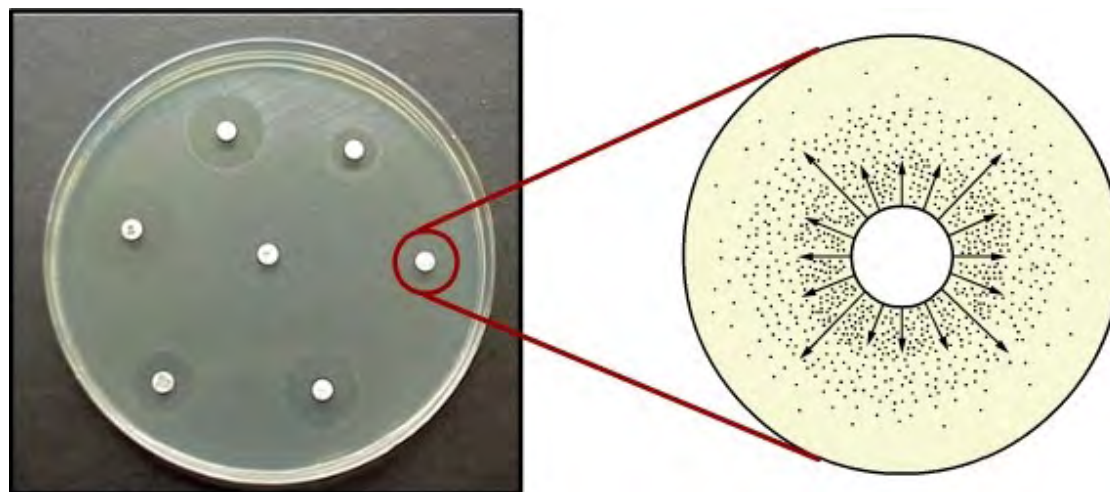
A atividade antimicrobiana dos cimentos obturadores endodônticos pode ser avaliada por intermédio da determinação de uma porção mínima do princípio ativo necessário para inibir o crescimento da cepa microbiana a ser exposta no teste. Esse valor é atribuído à expressão Concentração Mínima Inibitória (CMI). Um fator de suma importância na determinação da CMI dos cimentos obturadores é o cuidado com os fatores microbiológicos e toxicológicos dos componentes químicos dos cimentos e suas interações com os demais subprodutos do corpo humano⁵⁵. Um ensaio microbiológico é um procedimento no qual a potência desconhecida de um material é estimada por comparação de seus efeitos em um sistema biológico com aqueles do padrão de referência, cuja potência é conhecida.

Dentre os ensaios microbiológicos os mais comumente empregados na determinação da potência de antimicrobianos são o Método de Difusão em Ágar e o Método Turbidimétrico, ambos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) para outros farmacos também⁵⁵.

Para auxiliar nesse processo de análise das propriedades bactericidas dos cimentos obturadores endodônticos emprega-se o Teste de Difusão em Ágar (TDA), também chamado de difusão em placas, sendo esse um método físico através do qual o microrganismo é desafiado contra uma substância biologicamente ativa em meio de cultura sólido. Relaciona-se o tamanho da zona de inibição de crescimento do microrganismo desafiado com a concentração da substância ensaiada⁵⁵.

A aplicação do método de difusão se limita aos microrganismos de crescimento rápido, sendo eles aeróbios ou aeróbios facultativos. A avaliação é comparativa frente a um padrão biológico de referência (controle positivo). A zona ou o halo de inibição de crescimento é medida partindo-se da circunferência do disco ou poço, até a margem onde há crescimento de microrganismos.

Figura 1 - Teste de difusão em Ágar Luria-Bertani ou Ágar Sabouraud



Fonte: ???

De acordo com a dimensão do halo os microrganismos podem ser classificados como: sensíveis, quando o diâmetro da zona de inibição é maior ou não mais do que 3 mm a menos do que o controle positivo; moderadamente sensíveis, halo maior que 2 mm, todavia menor que o controle positivo de mais de 3mm; e resistentes, diâmetro igual ou menor que 2 mm. A Figura 1 demonstra um Teste de Difusão em Ágar usando-se discos inibitórios e seus halos de inibição⁵⁵.

No TDA, como controle positivo, emprega-se um quimioterápico padrão, e como controle negativo o solvente utilizado para a dissolução dos extratos. As condições de incubação recomendadas são: temperatura de 35-37 °C para bactérias durante 24 a 48 horas e de 25 a 27 °C por 48 a 72 horas para os fungos⁵⁵.

Na busca de se obter resultados mais confiáveis, é necessário observar muito atentamente os fatores que interferem nos métodos de análise. Diversos são os fatores que afetam a suscetibilidade do método de difusão e de diluição, havendo sim, a necessidade do conhecimento das condições experimentais e padronização rigorosa na execução do teste⁵⁵. Os aspectos importantes a serem considerados são: meios de cultura, que devem proporcionar um crescimento adequado dos organismos a serem desafiados, e

não conter substâncias antagonicas à atividade antimicrobiana em estudo. No método de difusão a concentração do ágar e sua origem podem influenciar os resultados dos ensaios. Entre os meios de cultura utilizados para o teste de susceptibilidade de bactérias, o Mueller Hinton é o mais citado, seguido pela caseína de soja (TSA e TSB) e o meio líquido Luria-Bertani. Em relação aos fungos são utilizados os meios ágar e caldo sabouraud dextrose (ASD e CSD), ágar batata dextrose (PDA) e caldo de levedura⁵⁶. Segundo Barry e Thornsberry (1991) há substâncias no meio de cultura que influenciam a susceptibilidade do teste, como a timidina que antagoniza a atividade de sulfonamidas e trimetoprimas, conduzindo a um resultado falso de resistência a tais agentes⁵⁷. Se o meio contiver altas concentrações de timidina, pode-se adicionar sangue lisado de cavalo ou timidina fosforilada para remover a timidina livre. O cátion monovalente Na⁺ aumenta a atividade da bacitracina, ácido fusídico e novobiocina contra *Staphylococcus* spp e da penicilina contra *Proteus* spp. Cátions bivalentes tais como Mg²⁺ e Ca²⁺ reduzem a atividade de aminoglicosídeos e polimixinas contra *Pseudomonas* spp. e da Tetraciclina contra uma série de organismos⁵⁶.

Deve-se observar também o pH do sistema que deve ser compatível com o crescimento microbiano, com a atividade e a estabilidade das substâncias testadas. O aumento da acidez do meio diminui a atividade antibacteriana de substâncias básicas como a Estreptomina, e provoca o aumento da atividade de substâncias ácidas como a Penicilina. Atmosferas com a concentração de CO₂ elevada, devem ser evitadas, já que alteram o pH da superfície, sendo então capaz de afetar a atividade antimicrobiana de alguns agentes⁵⁶. O efeito do pH pode ser observado na atividade antimicrobiana do extrato etanólico de própolis inoculado com o microrganismo teste e incubado a 37 °C por 9 horas. Neste experimento o extrato exerce um efeito bactericida em *S. aureus*, após 1,5 e 3 horas de cultivo em pH 5 e 6 respectivamente⁵⁶.

Conforme o metabolismo do microrganismo desafiante, seja aeróbico, anaeróbico ou facultativo, as condições de disponibilidade do oxigênio podem influenciar na sua multiplicação. Nos trabalhos desenvolvidos para a determinação da atividade da estreptomina utilizando *Staphylococcus aureus*, por diluição em tubos, verificou-se que houve pouca influência da disponibilidade de oxigênio⁵⁶.

A susceptibilidade dos agentes antimicrobianos é dependente da quantidade do inóculo. A padronização deste se faz necessária e a quantidade inoculada deverá ser estabelecida para cada método desenvolvido. No teste de susceptibilidade a Metecilina contra *Staphylococcus*, esse padrão deve ser de 10⁶ UFC/ mL. Para os testes de diluição em caldo, o padrão é de 10⁵ UFC/mL no início do período de incubação.⁴³ Segundo recomendação de Sahn e Washington II (1991), a preparação do inóculo nos métodos de diluição e difusão deve ser feita a partir de 4 ou 5 colônias da cultura do microrganismo desafiado para evitar selecionar uma cepa variante atípica. Após o crescimento das colônias por 16 horas em caldo nutriente, os microrganismos devem ser diluídos

em água destilada para a concentração de 10^7 UFC/mL. O padrão de leitura 0,5 na escala McFarland fornece a densidade de aproximadamente 10^8 UFC/ mL. Alternativamente, o inóculo pode ser ajustado fotometricamente ou por diluição padronizada do caldo nutriente, se a densidade de tais culturas for razoavelmente constante. As placas devem ser inoculadas em até 30 minutos após a padronização do inóculo, para que a densidade celular não esteja alterada^{57,58}. Para o teste de microdiluição, Rabanal et al. (2002) utilizaram inóculo de 5 μ L, equivalente a 10^5 células por μ L em cada poço. A incubação dos microrganismos deve ser feita a 35-37 °C para o crescimento de bactérias, e de 25 a 27 °C para fungos⁵⁹. No método de diluição as condições de crescimento dos microrganismos nos tubos devem ser semelhantes, propiciando-se a mesma temperatura e agitação. No método de difusão as placas devem ser incubadas com o cuidado de se manter a temperatura homogênea na estufa. Condições alternativas só devem ser utilizadas se forem essenciais para o crescimento do microrganismo em teste⁵⁹.

Por fim, é fundamental a realização de seguidas testagens quanto ao poder antimicrobiano dos cimentos frequentemente utilizados, entre os quais o BioRoot™ RCS (Septodont, Sait-Maur-de-fosses, France), o Sealer 26 (DentsplySirona-Indústria e Comércio Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), o MTA Fillapex (Angelus, Londrina, PR, Brasil) e o Endofill (DentsplySirona-Indústria e Comércio Ltda. - Rio de Janeiro - Brasil), pelo menos contra as cepas dos microrganismos *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Escherichia coli*, assim como do fungo *Candida albicans* através do Teste de Difusão em Ágar (TDA) e do Teste de Contato Direto (TCD).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endodontia atual ainda tem como elementos que podem interferir nos resultados do tratamento a presença do microrganismo e a anatomia interna dos canais radiculares. O surgimento de novos instrumentos e diferentes sistemas de preparo baseados em movimentos contínuos ou reciprocantes, contribuem para uma melhor endodontia realizada com mais rapidez e segurança. Contudo, as dificuldades frente aos diferentes microrganismos, principalmente os mais resistentes, ainda proporcionam um risco para o sucesso do tratamento. Sabe-se que o preparo mecânico associado a uma substância química auxiliar contribui para a sanificação do canal, todavia a necessidade do selamento, o mais hermético possível, é essencial para o êxito do tratamento. Para melhor cumprir esta etapa assim como contribuir para a erradicação dos microrganismos, novos cimentos obturadores com capacidade antimicrobiana e de selamento são lançados no mercado trazendo esperança para uma boa endodontia. Os cimentos biocerâmicos têm demonstrado excelentes resultados, contudo novos estudos a longo prazo devem ser realizados para a consolidação deste material no arsenal endodontico.

REFERÊNCIAS

1. BRANDÃO, C. G. *Propriedades físico-químicas dos cimentos endodônticos resinosos Sealer 26, e dos experimentais, Sealer Plus e MBP, comparadas às do óxido de zinco e eugenol*. Dissertação. Bauru, 1999. 150 p. : il. ; 30 cm.
2. BRANDÃO, C. G.; MORAES, I. G.; BRAMANTE, C. M. Capacidade seladora apical de cimentos endodônticos ionoméricos. *Rev. FOB*, v. 9, n. 1/2, p. 29-34, jan./jun. 2001.
3. AGRAWAL, V.; KAPOOR, S.; AGRAWAL, I. Critical review on eliminating endodontic dental infections using herbal products. *J. Diet. (Suppl.)*, v. 14, p. 229-240, 2017.
4. SAHA, S. *et al.* Influence of plant extracts mixed with endodontic sealers on the growth of oral pathogens in root canal: an in vitro study. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, v. 37, n. 1, p. 39-45, 2019.
5. KAPRALOS, V.; KOUTROULIS, A.; ØRSTAVIK, D.; SUNDE, P. T.; RUKKE, H. V. Antibacterial activity of endodontic sealers against planktonic bacteria and bacteria in biofilms. *J. Endod.*, v. 44, n. 1, p. 149-154, 2018.
6. KIRYU, T.; HOSHINO, E., IWAKU, M. Bacteria invading periapical cementum. *J Endod.*, v. 20, n. 2, p. 169-172, 1994.
7. YOUNG, G. R.; PARASHOS, P.; MESSER, H. H. The principles of techniques for cleaning root canals. *Aust. Dent. J.*, v. 52, Suppl. 1, p. S52-S63, 2007.
8. BOTTINO, M. C. *et al.* Biodegradable nanofibrous drug delivery systems: effects of metronidazole and ciprofloxacin on periodontopathogens and commensal oral bacteria. *Clin. Oral. Investig.*, v. 18, n. 9, p. 2151-2158, 2014.
9. ZEHNDER, M. Root canal irrigants. *J. Endod.*, v. 32, n. 5, p. 389-398, 2006.
10. SIQUEIRA, J. F. J. R.; RÔÇAS, I. N. Microbiology and treatment of endodontic infections. *In: HARGREAVES, K. M.; COHEN, S. (ed.). Cohen's pathways of the pulp*. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2010. p. 559-600.
11. OROSCO, F. A.; FIORUCCI, N. A. *Características dos cimentos resinosos como material obturador endodôntico*. Trabalho de Conclusão de Curso. 20 p. UNICESUMAR, 2019.
12. WAINSTEIN, M.; MORGENTAL, R. D.; GONÇALVES, W. S. B.; OLIVEIRA, S. D.; VIERPELISSER, F. V.; FIGUEIREDO, J. A. P. de; STEIER, L.; TAVARES, C. O.; SCARPARO, R. K. 2016. In vitro antibacterial activity of a silicone-based endodontic sealer and two conventional sealers. *Braz Oral Res.* [online]. 2016; 30:e18.
13. MARQUES, K. T.; RUON, V.; VOLPATO, L.; MARENGO, G.; HARAGUSHIKU, G. A.; BARATTO-FILHO, F.; LEONARDI, D. P. Selamento apical proporcionado por diferentes cimentos endodônticos. *Stomatos*, v. 17, n. 32, jan./jun. 2011.
14. TANOMARU-FILHO, M.; TANOMARU, J.; BARROS, D. B.; WATANABE, E.; ITO, I. In vitro antimicrobial activity of endodontic sealers, MTA-based cements and Portland cement. *J. Oral Sci.*, v. 49, n. 1, p. 41-45, 2007.
15. VALERA, M. C.; LEONARDO, M. R.; BONETTI-FILHO, I. Cimentos endodônticos - selamento marginal apical imediato e após armazenamento de seis meses. *Rev. Odontol. Univ. São Paulo*, v. 12, n. 4, p. 355-360, out./dez. 1998.

16. DE DEUS, G.; GURGEL-FILHO, E. D.; FERREIRA, C. M.; COUTINHO-FILHO, T. Penetração intratubular de cimentos endodônticos. *Pesquisa Odontol. Bras.* 2002, v. 16, n. 4, p. 332-336, 2002.
17. VANO, M.; CURY, A. H.; GORACCI, C.; CHIEFFI, N.; GABRIELE, M.; TAY, F. R.; FERRARI, M. The effect of immediate versus delayed cementation on the retention of different types of fiber post in canals obturated using a eugenol sealer. *J. Endod.* v. 32, n. 9, p. 882-885, 2006.
18. GROSSMAN, L. I.; OLIET, S.; DEL RIO, C. E. *Endodontic practice*, 11. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1988. 242 p.
19. SIQUEIRA, J. F. JR.; RÔÇAS, I. N. Microbiology and treatment of endodontic infections. In: HARGREAVES, K. M.; COHEN, S. (ed.). *Cohen's pathways of the pulp*. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2010. p. 559-600.
20. Corá, G. M., Zardo, L., Vieira, R. R., Bruzza, A., Paulus, M. Avaliação da diferença de escoamento e espessura de película de quatro cimentos endodônticos. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v.40, n.1, p. 09-12, Janeiro/Abril, 2019.
21. Andinós, L. A. C., Camões, I. C. G., Freitas, L. F., Santiago, C. N., Gomes, C. C. Avaliação do escoamento e radiopacidade de dois cimentos endodônticos. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo*, v. 23, n. 1, p. 15-22, 2011.
22. Siqueira, J., Lopes, H. *Endodontia Biologia e Técnica*. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan. (2004), 83 p.
23. Castelluci, A., West, J. *Endodontics*. Florenca, II Tridente (2005) 359 p.
24. Almeida, J. F., Gomes, B. P., Ferraz, C. C., Souza-Filho, F. J., Zaia, A. A. Filling of artificial lateral canals and microleakage and flow of five endodontic sealers. *Int. Endod. J.*, v. 40, n. 9, p.692-699, 2007.
25. Economides, N., Kokorikos, I., Kolokouris, I., Panagiotis, B., Gogos, C. Comparative Study of Apical Sealing Ability of a New Resin-Based Root Canal Sealer. *J. Endod.*, v. 30, n. 6, p. 403-405, 2004.
26. Cobankara, F. K., Oruçoglu, H., Sengun, A., Belli, S. The quantitative evaluation of apical sealing of four endodontic sealers. *J. Endod.* v. 32, n. 1, p. 66-68, 2008.
27. Barbosa *et. al.* Antibacterial Activity of a New Ready to Use Calcium Silicate-Based Sealer. *Brazilian Dental Journal*, v. 31, n. 6, p. 611-616, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202003870>.
28. Wainstein, M., Morgental, R. D., Gonçalves Waltrick, S. B. G., Oliveira, S. D., Vier-Pelisser, F. V., Figueiredo, J. A. P., Steier, L., Tavares, C. O. Scarparo, R. K. 2016. In vitro antibacterial activity of a silicone-based endodontic sealer and two conventional sealers. *Braz. Oral Res.* [online] v. 30, n. 1, 2016.
29. Hume, W. R. The pharmacologic and toxicological properties of zinc oxide-eugenol. *J Am Dent Assoc.* 1986 Nov;113(5):789-91.
30. Batista, R. F. C., Hidalgo, M. M., Hernandez, L., Consolaro, A., Velloso, T.R.G., Roberto, K. N *et al.* Microscopic analysis of subcutaneous reactions to endodontic sealer implants in rats. *J Biomed Mater Res.* 81:171-177, 2006.

31. Carvalho-Junior, Jr., Guimaraes, L.F., Correr-Sobrinho, L., Pecora, J.D., Sousa-Neto, M.D. evaluation of solubility, disintegration, and dimensional alterations of a glass ionomer root canal sealer. *Braz. Dent. J.* v.14, n. 2, p. 114-8., 2003.
32. Raghavendra, S.S. *et al.* Bioceramics in Endodontics - a review. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.* v. 51, n. 0, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750835/>. Acesso em: 13 Jul 2021.
33. WALSH, R.M. *et al.* Bio-active endodontic materials for everyday use: A review. *Gen Dent.* 2018; 66 (3): 48-51. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/324897493_Bioactive_endodontic_materials_for_everyday_use_A_review. Acesso em: 18 Abr 2021.
34. Reyhani, M. F., Ghasemi, N., Rahimi, S., Milani, A. S., Barhaghi, M. H., Azadi, A. Apical microleakage of AH Plus and MTA Fillapex(R) sealers in association with immediate and delayed post space preparation: a bacterial leakage study. *Minerva Stomatol.* v. 64 n. 3, p. 129-34, 2015.
35. MTA ANGELUS. *Bula.* Angelus Indústria de Produtos Odontológicos S/A: Londrina - PR Brasil. 09 Set 2019. Disponível em: <https://angelus.ind.br/assets/uploads/2019/12/MTA-ANGELUS-Bula.pdf>. Acesso em: 16 Mai 2021.
36. Torabinejad, M., Hong, C. U., McDonald, F., Pitt Ford, T. R. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J. Endod.*, v. 21, n. 7, p. 349-353, 1995.
37. Ber, B. S., Hatton, J. F., Stewart, G. P. Chemical modification of ProRoot MTA to improve handling characteristics and decrease setting time. *J. Endod.* v. 33, n. 10, p.1231-1234, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2007.06.012>. PMID:17889696.
38. Bortoluzzi, E. A., Araújo, G. S., Guerreiro-Tanomaru J. M., Tanomaru-Filho M. Marginal gingivadiscoloration by gray MTA: a case report. *J. Endod.* v. 33, n. 3, p. 325-327, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2006.09.012>.
39. Yamamoto, S., Han, L., Noiri, Y., Okiji, T. Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement. *Int. Endod. J.* v. 50 (Supply2), p. e73-82, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/iej.12737>.
40. Silva, D. F., Silva, L. L., Wanderley, C. T., Vasconcelos, R. A. Cimentos biocerâmicos em endodontia: revisão integrativa. *Research, Society and Development.* V. 9, n. 8. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6439>.
41. Dalmia, S., Gaikwad, A., Samuel, R., Aher, G., Gulve, M., e Kolhe, S. (2018). Antimicrobial Efficacy of Different Endodontic Sealers against *Enterococcus faecalis*: An In vitro Study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.*8(2), 104-109. 2018.
42. Sharma, D., Grover, R., Pinnameneni, P.S., Dey, S., Raju, P.R. Evaluation of efficacy of combinations of five endodontic sealers with five antibiotics against *Enterococcus Faecalis* - An in-vitro study. *J Int Oral Health.* 2014 Apr;6(2):90-5. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24876708; PMCID: PMC4037804.
43. Stuart, C. H, Schwartz, S. A., Beeson, T. J, Owatz, C. B. *Enterococcus faecalis*: its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. *J Endod.* 2006;32(2):93-8. DOI: 10.1016/j.joen.2005.10.049.
44. Kayaoglu, G., Orstavik, D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Rev Oral Biol Med.* 2004. Sep 1;15(5):308-20.

45. Molander, A. Reit, C., Dahlen, G. Kvist, T. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. *Int. Endod. J.* 1998; 31:1-7.
46. Eleftherios-Terry, R. F., Kontakiotis, G. E., Tseleni-Kotsovili, A., Tsatsas, V. G. Comparative in vitro antibacterial activity of six root canal sealers against *Enterococcus faecalis* and *Proteus vulgaris*. *J. Investig. Clin. Dent.* v. 3, n. 4, p. 271-275, 2012.
47. Peciuliene, V., Reynaud, A. H., Balciuniene, I., Haapasalo, M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int. Endod. J.* v. 34, 429-434, 2001.
48. Candeiro, G. T. M. C., Moura-Netto, R. S., D'Almeida-Couto, N. Azambuja-Junior. Citotoxicidade, genotoxicidade e eficácia antibacteriana de um cimento endodôntico biocerâmico. *Revista internacional de Endodontia.* 2015. DOI: 10.1111/iej.12523
49. DI SANTI, B.T., RIBEIRO, M.B., ENDO, M.S., GOMES, B.P.F.A. Evaluation of antimicrobial susceptibility of facultative anaerobic bacteria isolated in root-filled teeth with persistent infection front to use of systemic antibiotics. *Rev. Odontol. UNESP.* July-August; v. 44. N. 4. p. 200-206, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577.0060>
50. Ning, Y., Hu, X., Ling, J., Du, Y., Liu, J., Liu, H., *et al.* *Candida albicans* survival and biofilm formation under starvation conditions. *Int. Endod. J.* v. 46, n. 1, p. 62-70, 2013.
51. Santos, D. C., Barboza, A. S., Schneider, L. R., Cuevas-Suárez, C. E., Ribeiro, J. S., Damian, M. F., Campos, A. D., Lun, R. G. Antimicrobial and physical properties of experimental endodontic sealers containing vegetable extracts. *Scientific Reports.* v. 11, p. 6450, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85609-4>
52. Bernal-Treviño, A., González-Amaro, A. M., Méndez González, V., Pozos-Guillen, A. Frequency of *Candida* in root canals of teeth with primary and persistent endodontic infections. *Rev. Iberoam. Micol.* v. 35, n. 2, p.78-82 2018.
53. Waltimo, T. M. T., Sen, B. H., Meurman, J. H., Ørstavik, D., Haapasalo, M. P. P. Yeasts in apical periodontitis. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* v. 14, n. 2, p. 128-137, 2003.
54. Waltimo, T. M. T., Haapasalo, M., Zehnder, M., Meyer, J. Clinical aspects related to endodontic yeast infections. *Endod. Top.* v. 9, n. 1, p. 66-78, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1601-1546.2004.00086.x>
55. Salgado, H. R., Corrêa, J. C., Reichmann, C. Desenvolvimento e validação do método de difusão em Ágar para qualificação de Fluconazol cápsulas em estudo de estabilidade. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Araraquara 2012 *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, p. e882986439, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6439>
56. Ostrosky, A. O., Mizumoto, M. K. Lima, M. E. L., Kaneco, T. M. Nishikawa, S. O., Freitas, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.
57. BARRY, A. L.; THORNSBERRY, C. Susceptibility tests: Diffusion Test Procedures. In: BALOWS, A.; HAUSER, W. J.; HERMANN, K. L.; ISENBERG, H. D.; SHAMODY, H. J. 1991. *Manual of clinical microbiology*, 5. ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, p. 1117-1125, 1991.

58. SAHM, D. F.; WASHINGTON II, J. A. Antibacterial susceptibility tests: Dilution methods. *In: BALOWS, A.; HAUSER, W. J.; HERMANN, K. L.; ISENBERG, H. D.; SHAMODY, H. J. Manual of clinical microbiology*, 5. ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, p. 1105-1116, 1991.
59. RABANAL, R. M.; ARIAS, A.; PRADO, B.; HERNÁNDEZ-PÉREZ, M.; SÁNCHEZ-MATEO, C. C. Antimicrobial studies on three species of *Hypericum* from the Canary Islands. *J. Ethnopharmacol*, n. 81, p. 287-292, 2002.



Entrada florida

*Original pintado
com a boca por
Natalina Marcantoni*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

USO DE MEDIDAS NÃO LINEARES PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON ATRAVÉS DA ANÁLISE DO EQUILÍBRIO

Dayana da Silva Santos
Eduardo Pondé de Sena
José Garcia Vivas Miranda

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Neste capítulo, abordaremos a doença de Parkinson (DP) e as alterações motoras apresentadas por pacientes com esse diagnóstico, utilizadas como referência na escala de evolução da doença (Escala de Hoehn e Yahr), como parâmetros de progressão do quadro clínico. Dentre esses sintomas estão: bradicinesia, instabilidade postural, rigidez muscular e tremor. Além disso, trataremos também sobre a possibilidade de uso de métodos não lineares, que são capazes de identificar e caracterizar alterações biomecânicas nesta população.

DOENÇA DE PARKINSON

A DP é definida como uma doença crônica e degenerativa de etiologia idiopática, porém multifatorial, envolvendo fatores genéticos, toxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e/ou alterações do envelhecimento, que comprometem a substância negra (TEIVE, 2005; SANTOS; ZIEGLER; FERREIRA, 2017).

No Brasil, os estudos epidemiológicos são escassos, mas se estima que haja 200 mil indivíduos com a doença (SANTOS; ZIEGLER; FERREIRA, 2017).

O diagnóstico da doença não é fácil, uma vez que os primeiros sintomas não são motores, sendo confundidos com sintomas comuns ao processo de envelhecimento. Por ser basicamente clínico, o diagnóstico da DP se torna mais claro na presença dos sintomas motores. Atualmente, o critério diagnóstico mundial mais aceito é o clínico, com

base no *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* (LEES; HARDY; REVESZ, 2009), que considera a bradicinesia como o sintoma mais importante para o desfecho da doença, no entanto, é necessário, também, a presença da bradicinesia e pelo menos a existência de um outro sinal entre rigidez muscular, tremor de repouso (4-6 Hz) e instabilidade postural (HUGHES et al., 1992).

SINAIS E SINTOMAS

A partir de cada área acometida pela doença, surgem as manifestações clínicas. A DP se apresenta com distúrbios motores, chamados de sinais cardinais (tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural), que aparecem quando há redução da dopamina na substância negra, com cerca de 60% de degeneração dos neurônios dopaminérgicos (WIRDEFELDT et al., 2011), levando a uma grande diminuição da produção desse neurotransmissor.

No que diz respeito à rigidez muscular (síndrome rígido-acinética), ela geralmente está associada à presença de tremor e de instabilidade postural, e se dá pela disfunção do sistema nigroestriatal, com decréscimo da concentração de dopamina no nível dos receptores dopaminérgicos, situados nos gânglios da base. Do ponto de vista da disfunção do circuito dos gânglios da base, observa-se perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico, bem como a existência de uma ação hiperexcitatória do núcleo subtalâmico sobre o segmento medial do globo pálido, cujo resultado final será uma menor ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor, determinando a síndrome rígido-acinética, a qual se apresenta de forma desigual em sua distribuição, afetando primeiramente os músculos proximais, especialmente ombros e pescoço, progredindo para os músculos da face, membros superiores e inferiores.

O início dos sintomas ocorre unilateralmente, alastrando-se até envolver todo o corpo e durante a evolução clínica da DP os sintomas se tornam mais graves, gerando limitação motora (O'SULLIVAN; SCHMITZ, 2004).

A bradicinesia se caracteriza pela lentidão do movimento e é tida como o sintoma mais incapacitante relacionado à DP, fator que leva a um aumento da dependência nas atividades da vida diária (AVD) (REBELATTO et al., 2006). Uma teoria fortemente aceita é que esse sintoma é o resultado da ausência de dopamina no estriado, o que gera um desequilíbrio entre os sistemas inibitórios e excitatórios. Em indivíduos saudáveis, há um equilíbrio desses sistemas, contudo, no que diz respeito aos pacientes com DP, os padrões de movimentos tendem à alternância de excitação/inibição, quando o movimento tranca em uma direção com dificuldade de progressão, o que leva a uma lentidão da motricidade, especialmente a automática, havendo restrição dos movimentos voluntários e queixa frequente de diminuição de força (PRADO, 2008).

Tido como o sintoma inicial e mais prevalente na DP, o tremor ocorre em decorrência de oscilações involuntárias de uma parte do corpo e, em cerca de 50% dos casos, tem início nas extremidades distais. Caracteriza-se por ser assimétrico, com amplitude de 4-6Hz, que geralmente envolve o polegar, mas também pode ser encontrado em outras partes do corpo, como antebraço, membro inferior ou mandíbula. É observado em condições de repouso e diminui ou desaparece com o início de alguma ação, podendo aparecer novamente quando o paciente mantiver uma ação ou postura mais prolongada, acometendo cerca de 70% desses indivíduos (LANA et al., 2007; MAGRINELLI et al., 2016).

A instabilidade postural e o *déficit* no equilíbrio em paciente com DP são potencializados na medida que há privação visual, aumento de demanda de atenção ou redução da base de suporte e/ou postura instável, seja pelo solo ou pelo apoio, gerando dificuldade na manutenção da habilidade para manter uma postura estável (REBELLATO et al., 2006). O padrão postural dessa população é anteriorização da cabeça e do tronco, retroversão pélvica, joelhos semiflexionados, além de dificuldade para ajustar a postura, quando há inclinação ou quando há súbitos deslocamentos do corpo, o que favorece a ocorrência de quedas, geralmente para frente ou para trás (REIS, 2004; LANA et al., 2007; IKE, 2017). Porém, alguns autores defendem que examinar somente a estabilidade postural não é suficiente, e defendem que é necessário também avaliar o processamento central associado a esse desempenho, para entender as possíveis demandas neurais envolvidas na postura ereta (BOISGONTIER et al., 2013; MONTERO-ODASSO; SPEECHLEY, 2018). A avaliação dessas alterações, geralmente é feita por meio de posturógrafos e plataforma de força, considerados como medidas lineares; no entanto, essas medidas apresentam risco de viés em razão de que não consideram a natureza do movimento. Sendo assim, medidas não lineares estão sendo utilizadas para fazer essas análises de forma mais completa e com mais robustez.

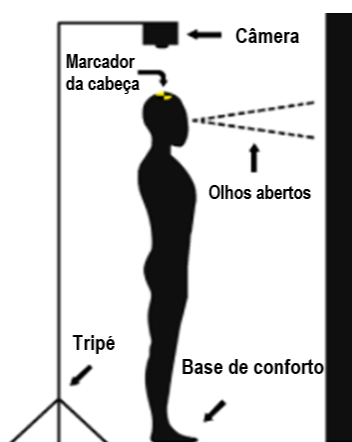
MÉTODOS NÃO LINEARES

São métodos utilizados para avaliar e/ou quantificar adaptabilidade ao ambiente, regularidade e estabilidade. Para a estabilidade postural por exemplo, eles são capazes de capturar o componente temporal da variação no deslocamento do Centro de pressão (CoP) em relação a como o comportamento motor se desenvolve ao longo do tempo (LADISLAO; FIORETTI, 2007; ROERDINK; HLAVACKOVA; VUILLERME, 2011).

As medidas não lineares utilizadas atualmente para avaliar a estabilidade postural ereta, são: Dimensão Fractal, Expoente de *Lyapunov*, Entropia da amostra, Expoente de *Hurst*, Transformada de *Fourier* e Decomposição em elementos de movimento (MED). Uma possibilidade para analisar essas variáveis é com o uso de um *software*

bi ou tridimensional, com o objetivo de estimar parâmetros espaço-temporais a partir da análise do equilíbrio com o uso de um marcador localizado na cabeça (Figura 1), podendo ser realizado na tarefa simples ou com uma tarefa associada à demanda cognitiva. Sua finalidade é traçar trajetórias, calcular velocidade e aceleração, e gerar um banco de dados consistente sobre o movimento executado, caracterizando quantitativamente, avaliações cinesiológicas da mobilidade, ajudando a identificar padrões de movimento, comparando resultados de tratamento, analisando performances, dentre outros objetivos. Poderão ser obtidos dados sobre a oscilação corporal, deslocamento total de oscilação e desvio padrão do deslocamento anteroposterior e látero-medial.

Figura 1 - Ilustração esquemática do procedimento experimental de coleta de dados



Fonte: Autoria própria.

DIMENSÃO FRACTAL (DF)

Fornece informações sobre a mudança das estratégias de controle usadas para equilíbrio ereto e foi desenvolvida para estimar a complexidade do sistema, em termos de rugosidade de séries temporais.

EXPOENTE DE LYAPUNOV

Investiga como os estados do sistema mudam ao longo do tempo em termos da divergência exponencial (ou convergência) das trajetórias inicialmente próximas. A taxa crescente de separação entre as trajetórias próximas reflete a sensibilidade do sistema às condições iniciais. Em particular, fornece uma medida da estabilidade local de um

sistema dinâmico. O Expoente de *Lyapunov* indica uma capacidade de adaptação ao ambiente. Valores altos significam um sistema postural saudável e altamente irregular que se adapta às perturbações externas (KĘDZIOREK; BŁAŻKIEWICZ, 2020).

ENTROPIA DA AMOSTRA (SampEn)

Usada para determinar a regularidade da oscilação postural e quantificar a estrutura temporal do sinal por meio do cálculo da probabilidade de que duas sequências semelhantes, com o mesmo número de pontos de dados, permaneçam semelhantes quando outro ponto de dados for adicionado (POTVIN-DESROCHERS; RICHER; LAJOIE, 2017). Valores menores de SampEn estão associados a menor complexidade da estrutura, ou seja, o sinal de CoP é mais regular e previsível (HANSEN et al., 2017).

DIMENSÃO FRACTAL (DF)

É um método que pode ser usado para avaliação do equilíbrio. Alterações na DF podem indicar uma mudança nas estratégias de controle usada para equilíbrio ereto. (HIUGICHI, 1988) Valores mais altos indicam um sinal mais irregular ao longo do tempo (KĘDZIOREK; BŁAŻKIEWICZ, 2020).

EXPOENTE DE HURST (Hv)

Essa ferramenta pode auxiliar na análise de imagens, facilitando a conclusão de alguns diagnósticos. O reconhecimento de padrões nos Hv possibilita estabelecer, juntamente com observações clínicas, conclusões mais confiáveis que podem ser usadas, por exemplo, em um processo de avaliação e conclusão diagnóstica, possibilitando uma intervenção precoce. Na medicina, a identificação de alguns padrões serve como diferencial na avaliação e na conclusão diagnóstica.

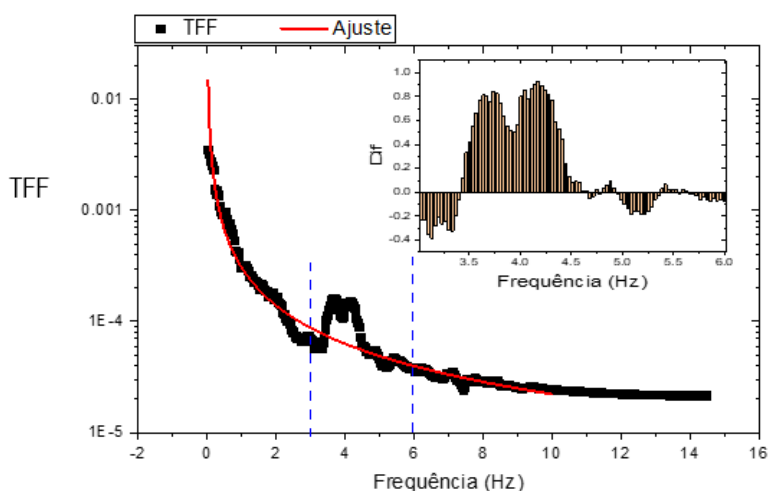
Este índice foi originalmente elaborado por *Hurst* (1951), sendo definido como uma medida de autossimilaridade que capta informações da imagem que não são visíveis ao olho humano. É proveniente de parâmetros físico-matemáticos, através da seguinte relação, sendo que: R/S = diferença da amplitude entre a maior e a menor ocorrência registrada (R), dividida pelo desvio padrão encontrado na série (S); N = número de observações; H = fator da lei de potência, que originalmente foi objeto de estudo de *Hurst* (nesta fórmula, chamada de Expoente de *Hurst*, e que pode variar entre zero e um). Em função disso, tem-se a seguinte interpretação dos Expoentes de *Hurst*: se $0 < H < 0,5$ a série é antipersistente, ou seja, uma tendência positiva no passado é mais provável de se

converter em tendência negativa e vice-versa. Porém quando $H = 0,5$ temos a situação de um movimento puramente aleatório. E, quando $0,5 < H < 1$ os dados são persistentes, o que significa uma tendência positiva no passado, tem maior probabilidade de continuar positiva e vice-versa (HURST, 1951; MANDELBROT; WALLIS, 1969).

TRANSFORMADA DE FOURIER (TFF)

Representa o índice de oscilação do tremor, que pode ser considerado característico da DP se sua amplitude de frequência estiver entre 4-6Hz. É obtido a partir da soma da diferença entre a amplitude da TFF e seu respectivo ajuste em lei de potência, entre as frequências de 4 e 6Hz, como ilustrado no exemplo da Figura 2. Esse índice pode ajudar a avaliar o tremor nesses indivíduos. Tal sintoma pode se manifestar desde o início da doença, ao repouso, sendo inicialmente unilateral; mas que pode evoluir para bilateral e cinético.

Figura 2 - Gráfico da amplitude da Transformada de Fourier para detectar tremor



Fonte: Dados da pesquisa.

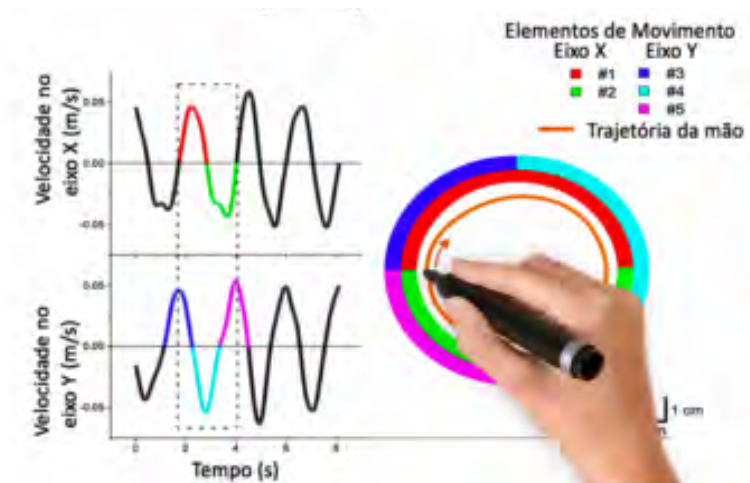
O traçado em vermelho representa o padrão de sinal de um indivíduo sem tremor. Tudo que estiver fora da linha vermelha, para baixo ou para cima, será considerado como anomalia. Se essa anomalia estiver entre a frequência de 4 e 6Hz, será considerada como tremor característico da DP. O *inset* na Figura 2, representa a diferença entre a TFF (pontos pretos) e o ajuste em forma de lei de potência (linha vermelha), entre as frequências de 3 e 6Hz (linhas pontilhadas em azul).

DECOMPOSIÇÃO EM ELEMENTOS DE MOVIMENTO (MED)

A Decomposição em Elementos de Movimento (MED), sigla em inglês - (MIRANDA et al., 2018) como o próprio nome diz, divide o movimento em vários elementos, possibilitando uma melhor descrição da dinâmica dos dados analisados.

Surgiu por meio de um conjunto de elementos derivados do movimento de alcance e se trata de um método matemático para decomposição de movimentos humanos, considerados como complexos, que podem ser visualizados pela composição de pequenos movimentos separadamente. Esse modelo possibilita a análise de movimentos em três dimensões, quando capturados por equipamentos tridimensionais (Vicon/Motion Capture), ou duas dimensões, quando capturados por vídeo. Considera-se um elemento de movimento (EM) cada vez que a velocidade do movimento no plano cartesiano sai de zero (saída da posição inerte) e retorna a zero (acelerações e desacelerações), para cada eixo do movimento separadamente (x, y e z). Esse processo acontece repetidas vezes durante o movimento, sendo invisível a olho nu, mas possivelmente detalhado pelo MED.

Figura 2 - Formação de elementos de movimento saída da posição inerte e retorno ao zero (acelerações e desacelerações)



Fonte: Quixadá, Barbosa e Miranda (2020, p. 60).

A Figura 2 representa a análise de movimento, separando os elementos de movimento em cada eixo (X, Y), usando como exemplo a tarefa de desenhar um círculo à mão. De acordo com esta figura, a cor laranja representa a trajetória da mão que se inicia, de acordo com a seta, da direita para a esquerda, e segue em direção à direita, para depois retornar ao ponto de partida. Observa-se, então, que cada cor representa um

elemento de movimento. Por exemplo, no eixo x (horizontal), o vermelho descreve o início do movimento e o verde descreve o retorno. Já no eixo y (vertical), primeiramente o movimento acelera (subida) - azul escuro, seguido de uma desaceleração (descida) - azul claro, e finalizando em mais uma aceleração (subida) - lilás.

Cada movimento gera variáveis biomecânicas que se relacionam de acordo com cada situação, sendo elas o Ne , Rm e Vm .

Ao utilizar o MED, é possível adquirir dados sobre diversas variáveis que detalham o movimento, como o número de elementos de movimento (Ne), que é a decomposição dos EM . Cada EM tem um valor de deslocamento (R) e velocidade do elemento (Ve), a partir destes, calculam-se o deslocamento médio dos elementos (Rm) e a velocidade média dos elementos (Vm); o perfil de velocidade (ou formato do elemento), como demonstrado na equação (1) e o *scaling* α , que se origina da lei de potência encontrada ao relacionar a velocidade de cada elemento (Ve) e seu correspondente deslocamento (R) de movimento, onde k é uma constante de proporcionalidade como demonstrado na equação (2).

(1)

$$Ne \propto \frac{Vm}{Rm}$$

(2)

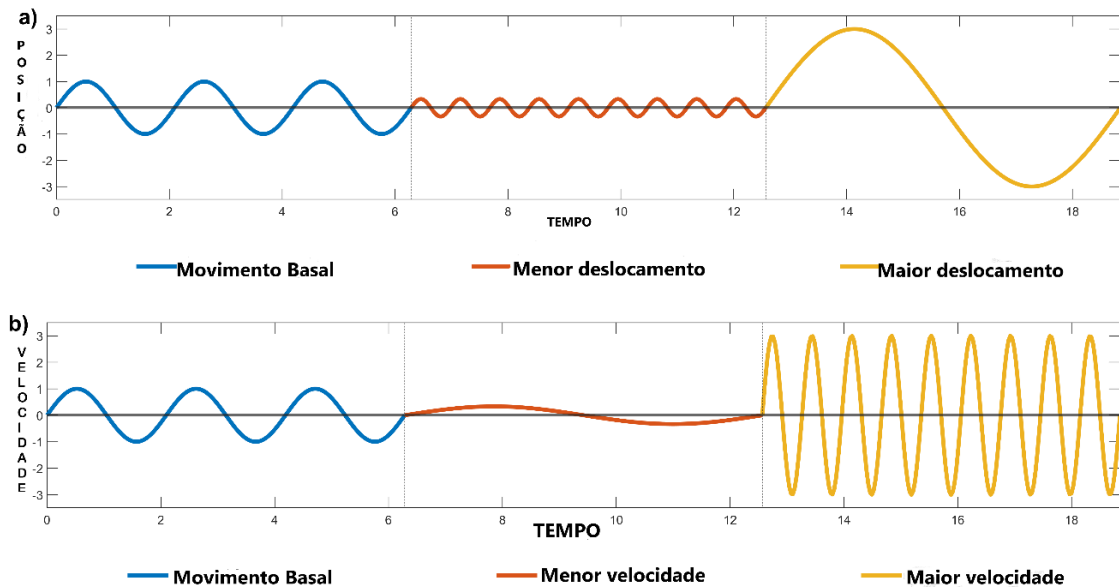
$$ve = kR^{\alpha}$$

RELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS

Como demonstrado na equação (1), existe uma relação de proporcionalidade entre as variáveis Ne , Vm e Rm , onde Ne é diretamente proporcional à Vm e inversamente proporcional à Rm .

A Figura 3, de forma esquemática, mostra essa relação. Em 3.a) ao reduzir o deslocamento com velocidade constante, o número de elementos aumenta em um mesmo intervalo de tempo e o oposto acontece quando esse deslocamento é aumentado. Já a figura 3.b) ilustra a variação da velocidade com deslocamento dos elementos fixos, ou seja, ao diminuir a velocidade do movimento e mantendo o deslocamento constante, o Ne também irá diminuir, ao passo que aumentar a velocidade aumentará o Ne .

Figura 3 - Diagrama ilustrativo para exemplificar o efeito da mudança de velocidade ou deslocamento do movimento



Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS PRELIMINARES

Acredita-se que o MED e as demais medidas não lineares como TFF e Hv sejam capazes de auxiliar na identificação de possíveis alterações relacionadas à DP, sendo estes métodos uma possibilidade de complemento no processo avaliativo. Pois o MED tem mostrado ser capaz de gerar informações referentes à velocidade, trajetória, deslocamento, oscilações e a quantidade de elementos de movimentos gerados, que podem ser relacionados a possíveis alterações biomecânicas nesses indivíduos. Já a TFF consegue através da análise da amplitude de frequência do sinal, identificar o tremor nessa população. O Hv, através da análise da velocidade de flutuações, possibilita identificar a instabilidade postural nesses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disto, tais métodos parecem ser capazes de identificar, e até mesmo caracterizar, através da análise de variáveis biomecânicas, alterações relacionadas aos sintomas motores dos pacientes com DP através de uma análise mais detalhada dos dados por meio da avaliação do equilíbrio, podendo, com isso, favorecer um melhor entendimento

referente ao comportamento dos sintomas nessa população, pois esse método pode facilitar a padronização dos resultados evitando subjetividade na avaliação. Além disso, dá-se a possibilidade de compilar resultados para um melhor entendimento e desfecho terapêutico.

REFERÊNCIAS

- BOISGONTIER, M. P. *et al.* Age-related differences in attentional cost associated with postural dual tasks: increased recruitment of generic cognitive resources in older adults. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 37, n. 8, p. 1824-1837, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.014>.
- HANSEN, C.; WEI, Q.; SHIEH, J. S.; FOURCADE, P.; ISABLEU, B.; MAJED, L. Sample entropy, univariate e multivariate multi-scale entropy in comparison with classical postural sway parameters in young adults. *Front Hum Neurosci.*, n. 11, p. 206, 2017. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00206.
- HIUGICHI, T. Abordagem de uma série temporal irregular com base na teoria fractal. *Phys. D. Fenômeno não linear*, v. 31, p. 277-283, 1988.
- HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic- pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181.
- HURST, E. Long term storage capacity of reservoirs. *Transactions of the American Society of Civil Engineers*, v. 116, p. 770-799, 1951.
- IKE, D. Análise da incidência de quedas e a influência da fisioterapia no equilíbrio e na instabilidade postural de pacientes com Doença de Parkinson. *Fisioter. Bras.*, v. 9, n. 1, p. 4-8, 2017.
- KĘDZIOREK, J.; BŁAŻKIEWICZ, M. Nonlinear measures to evaluate upright postural stability: A systematic review. *Entropy*, v. 22, n. 12, p. 1357, 2020. DOI: 10.3390/E22121357.
- LADISLAO, L.; FIORETTI, S. Nonlinear Analysis of Posturographic Data. *Med. Biol. Eng. Comput.*, v. 45, n. 7, p. 679-688, 2007.
- LANA, R. C.; ÁLVARES, L. M. R. S.; NASCIUTTI-PRUDENTE, C.; DE PAULA GOULART, F. R.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F.; CARDOSO, F. E. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com doença de Parkinson através do PDQ-39. *Fisioter. Bras.*, v. 11, n. 5, p. 397-402, 2007.
- LEES A. J.; HARDY J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. *Lancet*, v. 373, n. 9680, p. 2055-2066, 2009.
- MAGRINELLI, F.; PICELLI, A.; TOCCO, P. *et al.* Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. *Parkinson's Disease*, v. 10, n. 6, p. 1-18, 2016. DOI: 10.1155/2016/9832839.
- MANDELBROT, B. B.; WALLIS, J. R. Robustness of the rescaled range R/S in the measurement of noncyclic log run statistical dependence. *Water Resources Research*, v. 5, p. 967-988, 1969.

MIRANDA, J. G. V. *et al.* Complex upper-limb movements are generated by combining motor primitives that scale with the movement size. *Sci. Reports*, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29470-y>.

MONTERO-ODASSO, M.; SPEECHLEY, M. Falls in cognitively impaired older adults: implications for risk assessment and prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 66, n. 2, p. 367-375, 2018.

O'SULLIVAN, S. B.; SCHMITZ, T. J. *Fisioterapia: avaliação e tratamento*. São Paulo: Manole, p. 747-773, 2004.

POTVIN-DESROCHERS, A.; RICHER, N.; LAJOIE, Y. Tarefas cognitivas promovem a automatização do controle postural em adultos jovens e idosos. *Postura da Marcha*, v. 57, p. 40-45, 2017. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.05.019.

PRADO, A. L. C. *Avaliação da memória emocional na Doença de Parkinson*. 2008. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2008.

REBELATTO, J. R.; CALVO, J. I.; OREJUEL A, J. R.; PORTILLO, J. C. Influência de um programa de atividade física de longa duração sobre a força muscular manual e a flexibilidade corporal de mulheres idosas. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 10, n. 1, p. 127-3, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552006000100017>.

ROERDINK, M.; HLAVACKOVA, P.; VUILLERME, N. Center-of-Pressure Regularity as a Marker for Attention Investment in Postural Control: A Comparison between Standing and Standing Postures. *Zumbir. Mov. Sci.*, v. 30, n. 2, p. 203-212, 2011.

QUIXADÁ, A. P.; BARBOSA, E. C. C.; MIRANDA, J. G. V. *Introdução à Complexidade do Movimento Humano*, Salvador: EDUFBA, 2020.

REIS, T. *Doença de Parkinson: pacientes, familiares e cuidadores*. Porto Alegre: Palloti, 2004. 368 p.

SANTOS, S. E. M.; ZIEGLER, J. R.; FERREIRA, F. V. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. *Disciplinarum Scientia Saúde*, v. 8, n. 1, p. 115-129, 2016.

TEIVE, H. A. Etiopatogenia da doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, v. 13, n. 4, p. 201-214, 2005.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H. O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D.; MANDEL, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J Epidemiol.* 26 Supl. 1, p. S1-58, 2011. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6.



Azaléia

*Original pintado
com o pé por
Domingos Dupé Ferreira Silva*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

FUNÇÃO TIREOIDIANA NO IDOSO

Elisa Leal Aires Pimentel
Helton Estrela Ramos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A síntese, o metabolismo e a ação dos hormônios tireoidianos modificam ao longo da vida. Os valores de referência dos níveis de TSH, T4 e T3, utilizados na prática clínica, são derivados de populações mais jovens. Essas mudanças impactam na maior prevalência de disfunções subclínicas da tireoide diagnosticadas em idosos, mas podem não necessariamente estar associadas à doença e, sim, a uma adaptação fisiológica ao envelhecimento. Compreender melhor essas alterações e o impacto disso na saúde do idoso é imprescindível para instituição de tratamento individualizado e adequado¹.

ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO MUNDIAL E BRASILEIRA

As inclinações populacionais nas últimas décadas indicam progresso no cumprimento de metas globais estabelecidas pela Assembleia Geral das Nações Unidas. Tais metas compõem os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e abrangem questões de desenvolvimento social e econômico, impactando na redução da mortalidade infantil e global, maior cuidado com a saúde sexual e reprodutiva, igualdade de gêneros e maior controle da fertilidade². Desenvolvimentos notáveis na área da Biomedicina, como maior controle de doenças infecciosas, vacinação, prevenção e tratamento eficiente de doenças crônicas contribuem de maneira preponderante com este cenário mundial³.

A combinação de baixos níveis de fertilidade e maior longevidade garante o envelhecimento global da população. O número de indivíduos com mais de 65 anos superou o número de crianças com menos de cinco anos, pela primeira vez na história da humanidade, no ano de 2018². O Departamento Econômico e Social das Nações Unidas, na

última atualização do *World Population Prospects*, em 2019, destaca envelhecimento sem precedentes da população mundial. Estima-se que o número de pessoas com mais de 65 anos dobrará no mundo entre os anos de 2019 e 2050, enquanto o número de crianças com menos de 5 anos permanecerá inalterado. Projeta-se para o ano de 2050, prevalência de 1,5 bilhão de pessoas com idade igual ou maior que 65 anos, superando o número de jovens de até 24 anos (1,3 bilhão)². Em 2019, aproximadamente 9% da população tinha 65 anos ou mais; para os anos de 2030 e 2050, estima-se prevalência de 12% e 16%, respectivamente. Para população com mais de 80 anos, este incremento é ainda mais acentuado, com projeção para o ano de 2050 de 426 milhões de pessoas².

As mulheres apresentam uma média mais longa de expectativa de vida e superam em número os homens em idades mais avançadas. No ano de 2019, elas representavam 55% das pessoas com 65 anos ou mais e 61% das pessoas com 80 anos ou mais². Na América Latina, a proporção da população com 65 anos pode aumentar de 9% no ano de 2019 para 19% em 2050. O Brasil está de acordo com as tendências populacionais mundiais. Sua população superou a marca de 30,2 milhões de idosos em 2017. As mulheres formam a maioria deste grupo, com 16,9 milhões (56% dos idosos) enquanto os homens correspondem a 13,3 milhões (44% dos idosos)⁴.

As inclinações demográficas são arautos dos desafios futuros ao Desenvolvimento Sustentável. Antecipar as tendências demográficas futuras, incorporá-las às políticas e ao planejamento, e compreender os mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento é imprescindível diante do impacto social, econômico e clínico no cenário mundial^{2, 3}.

Tabela 1 – Projeção da população mundial – 2019-2100

| | População (milhões) | | | |
|------------------------------|---------------------|-------|-------|--------|
| | 2019 | 2030 | 2050 | 2100 |
| Mundial | 7.713 | 8.548 | 9.735 | 10.875 |
| áfrica subsariana | 1.066 | 1.400 | 2.118 | 3.775 |
| Norte da África e oeste Ásia | 517 | 609 | 754 | 924 |
| Ásia central e sul | 1.991 | 2.227 | 2.496 | 2.334 |
| Ásia oriental | 2.335 | 2.427 | 2.411 | 1.967 |
| América latina e caribenha | 648 | 706 | 762 | 680 |
| Austrália e Nova Zelândia | 30 | 33 | 38 | 49 |
| Oceania | 12 | 15 | 19 | 26 |
| Europa e América do Norte | 1.114 | 1.132 | 1.136 | 1.120 |
| Países em desenvolvimento | 1.033 | 1.314 | 1.877 | 3.047 |
| Países desenvolvidos | 521 | 659 | 926 | 1.406 |
| Estado insular | 71 | 78 | 87 | 88 |

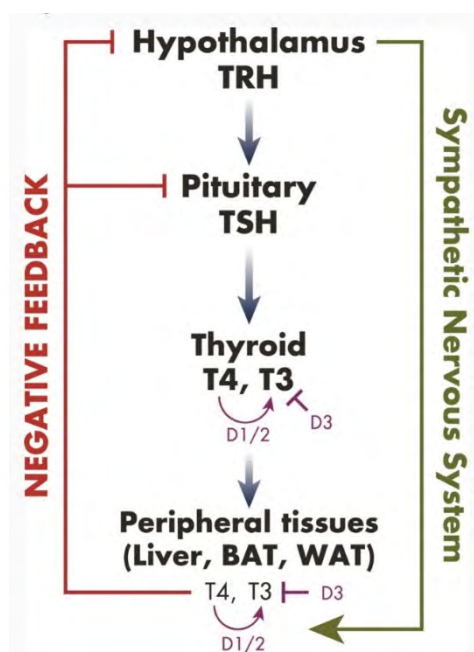
Fonte: World Population Prospects (2019).

ENVELHECIMENTO E EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE

O envelhecimento é um processo contínuo e multifatorial e está associado a danos cumulativos e aleatórios em nível molecular e celular. Culmina numa deterioração funcional, enfraquecimento do sistema imunológico, aumento da prevalência de doenças e morte^{1, 5}. É acompanhado por alterações endócrinas, como mudanças no padrão da secreção hormonal, redução da sensibilidade dos órgãos-alvo dos hormônios e comprometimento da regulação dos eixos hormonais por retroalimentação⁶.

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT) é responsável pela homeostase dos hormônios tireoidianos (HT) na circulação sanguínea. O núcleo paraventricular do hipotálamo secreta o TRH que, por sua vez, regula a síntese e secreção do TSH pela hipófise anterior. Uma vez na circulação, o TSH se ligará a seu receptor específico na tireoide e estimulará produção e liberação dos HT^{1, 7}. A senescência é acompanhada de alterações estocásticas em diferentes pontos deste eixo.

Figura 1 – Eixo Hipotálamo Hipófise Tireoide

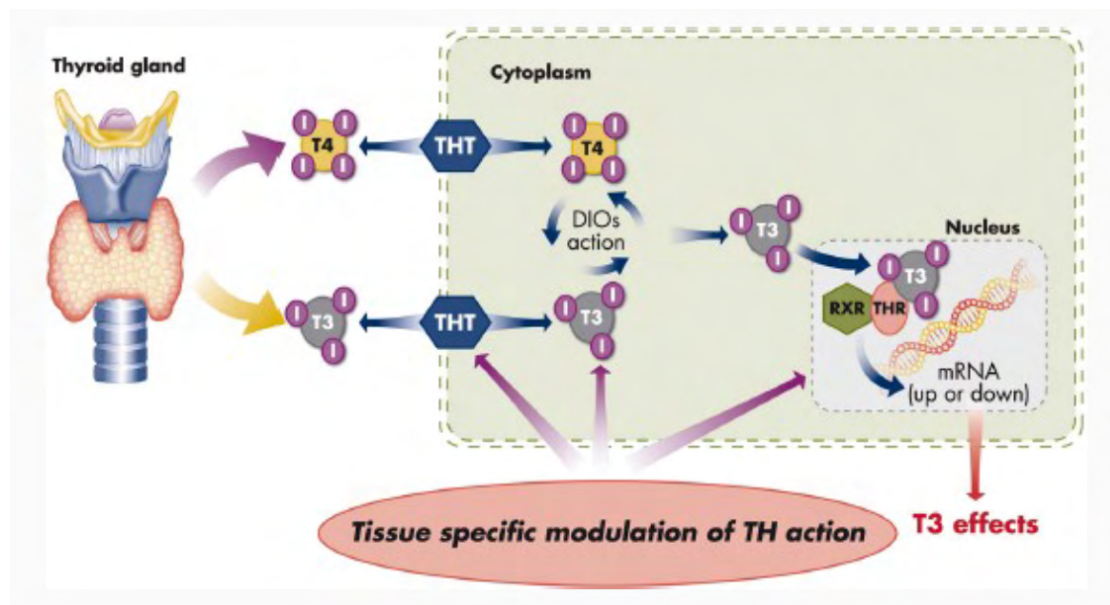


Fonte: Thyroid Hormone Signaling and Homeostasis During Aging.

A concentração intracelular dos HT é customizada e determinante nas respostas específicas dos órgãos alvos. A homeostase no interior das células é garantida pela combinação de controles e transportadores encontrados na membrana celular

(transportadores de TH e Desiodase tipo 3), no citoplasma (Desiodases tipo 1 e 2) e no núcleo (THRs)^{1,7}. Alterações nestes fatores impactam diretamente na resposta do organismo aos HT e podem se associar a fenótipos específicos.

Figura 2 – Metabolização periférica dos hormônios tireoidianos



Fonte: Thyroid Hormone Signaling and Homeostasis During Aging.

Durante o envelhecimento, mudanças que ocorrem na tireoide e no eixo HHT afetam a produção, o metabolismo, o transporte e a ação dos HT⁸. Estudos mostram que as concentrações e distribuição do TSH sérico aumentam gradualmente com a idade, sugerindo um declínio na função tireoidiana ou redefinição do ponto de ajuste do TSH^{9,10}. Isso pode estar associado ao aumento da resistência da glândula tireoide ao TSH ou diminuição do tônus dopaminérgico central¹¹. A perda da ritmicidade circadiana, que ocorre em idades mais avançadas, impacta em diversas funções endócrinas e metabólicas. No eixo HHT, o comprometimento do padrão do sono pode reduzir a amplitude da secreção do TSH^{1,12}. Além disso, a bioatividade do TSH pode estar reduzida por alteração da glicosilação, fenômeno que oferece estabilidade e proteção contra agregação intracelular e degradação proteolítica, garantindo seu efeito biológico^{13,14}.

Alterações no metabolismo periférico dos HT, associadas ao envelhecimento, podem contribuir com mudanças nas suas concentrações séricas¹⁵. A redução da atividade da DIO1 no fígado pode levar à diminuição do T3 sistêmico por comprometimento

da conversão de T4 em T3¹⁵. Além disso, aumento na atividade da DIO3 e redução na concentração dos transportadores de membrana dos HT (Exemplo: MCT8) foram sugeridos em alguns estudos que avaliaram envelhecimento e função tireoidiana⁸. Tudo isso é acentuado e pode ser confundido pela presença usual no idoso de doenças crônicas, associadas a baixos níveis de T3 e altos níveis de T3r, e uso de múltiplas medicações que interferem nos HT¹⁶.

ESTUDOS POPULACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO TIREOIDIANA EM IDOSOS

A triagem e o tratamento de idosos com disfunções subclínicas da tireoide e o impacto disso na saúde ainda constituem um assunto controverso¹⁷. Estudos populacionais apontam associação benéfica entre hipofunção tireoidiana e longevidade, contrastando com estudos realizados em indivíduos mais jovens que associaram à presença de hipotireoidismo subclínico maior taxa de mortalidade por todas as causas^{9, 17, 18}. Diante de tais achados, é prudente não extrapolar as consequências negativas à saúde da disfunção tireoidiana subclínica de uma população adulta jovem para a idosa. Compreender melhor a evolução do *status* tireoidiano no processo de envelhecimento é necessário para uma adequada abordagem dessa população em especial.

A realização de estudos populacionais possibilita analisar o comportamento e a dinâmica da função tireoidiana ao longo da vida. Eles apontam para mudanças nas concentrações séricas do TSH, T4 e T3 durante o envelhecimento^{9, 19}. Um estudo populacional prospectivo e observacional derivado do *Leiden 85-Plus Study*, avaliou uma coorte de idosos octogenários, residentes em Leiden, Holanda, mostrando que níveis mais elevados de TSH e mais baixos de T4 estavam associados à longevidade¹⁷.

O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) avaliou a saúde e estado nutricional de adultos e crianças nos Estados Unidos. Evidenciou aumento de TSH e dos anticorpos tireoidianos com a idade, em ambos os sexos²⁰. No mesmo estudo, foi observado também que a mediana do TSH aumentou, enquanto do T4 reduziu após 20 anos de seguimento, mesmo após exclusões da presença dos autoanticorpos e fatores de risco. A partir dos dados do NHANES III, Surks e Hollowell mostraram aumento progressivo na média, mediana e percentil 97,5 para concentração de TSH com o avanço da idade em população livre de doença. Após análise, diferentes valores de TSH foram propostos para o percentil 97,5; para os mais jovens, 3,6 mIU / litro; 0-79 anos, 5,9 mIU / litro e no grupo com idade a partir de 80 anos, 7,5 mIU / litro²¹. Diante disso, os autores sugeriram ajustes dos intervalos de referências de TSH de acordo com faixa etária^{19, 22}.

A análise das curvas de distribuição de frequência de TSH e T4 de judeus Ashkenazi, uma população com longevidade excepcional, demonstrou que a elevação do TSH com o avançar da idade também está presente nos centenários⁹. Além disso, seus descendentes com meia idade também já demonstravam tendência a níveis mais elevados de TSH e mais baixos de HT, quando comparados aos seus parceiros²³. Estes resultados sugerem que menor atividade tireoidiana pode constituir um fenótipo hereditário associado à longevidade^{11, 18, 23}.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS

O envelhecimento impacta negativamente em diversas funções do organismo, comprometendo a preservação da saúde e independência. Mas será que existe algum ponto no qual as deteriorações fisiológicas poderiam prolongar a expectativa de vida e promover maior longevidade? Adaptações nos pontos de ajustes no eixo HHT, associadas ao envelhecimento, já evidenciados em estudos longitudinais populacionais^{21, 22, 24}, trouxeram ao debate científico a ocorrência de adaptações hormonais associadas à longevidade e a necessidade de ajustar os valores de referência dos testes de função tireoidiana por faixa etária^{1, 9, 23}. Níveis de TSH mais elevados em idosos estão associados à vantagem de sobrevivência sem efeitos deletérios evidentes na capacidade física ou no humor, em amostras populacionais de octogenários tardios¹.

LONGEVIDADE

O hipotálamo foi elencado a longevidade a partir de estudos realizados em animais submetidos à hipofisectomia ou à restrição calórica^{25, 26, 27, 28}. A complexa integração do sistema endócrino presente nos mamíferos implica efeitos interligados em diferentes eixos hormonais, ao longo da vida²⁹. Alguns fatores diretamente envolvidos no processo de envelhecimento, como os hormônios Insulina, GH, IGF-I e HT, atuam no controle do metabolismo e na capacidade de adaptação do organismo a mudanças²⁹.

No ano de 1928, um experimento com camundongos alimentados com extratos de tireoide mostrou redução da sua expectativa de vida, quando comparados ao controle, associando os HT à longevidade¹⁷. Posteriormente, outros estudos que avaliaram ratos alimentados com tiroxina e com hipotireoidismo induzido ratificaram a associação entre redução da função tireoidiana e aumento da expectativa de vida^{17, 30, 31}. Além disso, camundongos anões Ames e Snell, com mutações genéticas e hipopituitarismo, foram associados à maior sobrevida, quando comparados ao tipo selvagem^{17, 32, 33}.

Do ponto de vista biológico, é coerente a associação entre redução de HT e longevidade. A ação dos HT está diretamente envolvida na homeostase metabólica central

do hipotálamo e também nos tecidos periféricos¹. O T3 regula a taxa metabólica basal e aumenta a oxidação celular, estimulando enzimas envolvidas na função mitocondrial, termogênese e metabolismo de carboidratos e ácidos graxos^{29, 34}. Estudos pré-clínicos mostram relação direta entre T3 e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e danos genômicos^{34, 35, 36}. O transporte ineficiente de elétrons, através da cadeia respiratória decorrente de menor disponibilidade de T3, pode diminuir a produção de ROS e mitigar o envelhecimento³⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em consonância com os resultados de estudos em animais, estudos clínicos populacionais e longitudinais mostraram associação entre baixa função tireoidiana e longevidade^{9, 18}. Em idosos longevos foram evidenciados níveis mais elevados de TSH, enquanto que níveis elevados de T4 foram relacionados com maior risco cardiovascular. Tais achados sugerem efeito benéfico da hipofunção tireoidiana no envelhecimento saudável³⁴. Além disso, estudos realizados em prole de indivíduos com longevidade excepcional e hipofunção tireoidiana sugerem forte associação entre fenótipo longevo e hereditabilidade, sinalizando a importância dos fatores genéticos na determinação da função tireoidiana^{11, 18, 23}.

REFERÊNCIAS

- UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World population prospects high lights, 2019*. [California: United Nation], 2019.
- WATAD, A. *et al.* Autoimmunity in the Elderly: insights from Basic Science and Clinics - A Mini-Review. *Gerontology*, San Francisco, v. 63, n. 6, p. 515-523, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28768257/>. Acesso em: 1 out. 2021.
- IBGE. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Agência *IBGE*, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- BOWERS, J. *et al.* Thyroid hormone signaling and homeostasis during aging. *Endocrine Review*, Baltimore, v. 34, n. 4, p. 556-589, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23696256/#:~:text=Studies%20in%20humans%20and%20in,but%20also%20in%20peripheral%20tissues>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- MARIOTTI, S. *et al.* Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 77, n. 5, p. 1130-1134, 1993.

HILL, M. *et al.* Aging, Hormones and Receptors. *Physiological Research*, Prague, v. 69, p. 255-272, 2020. Supl. 2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094624/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

BIANCO, A. C. *et al.* Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews*, [Bethesda], v. 40, n. 4, p. 1000-1047, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31033998/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

CHAKER, L. *et al.* Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Archives of Endocrinology and Metabolism*, São Paulo, v. 6, n. 9, p. 733-742, 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30028-7/fulltext/](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30028-7/fulltext/). Acesso em: 4 abr. 2021.

ATZMON, G. *et al.* Extreme Longevity Is Associated with Increased Serum Thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 94, n. 4, p. 1251-1254, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682478/#:~:text=Conclusions%3A%20The%20TSH%20population%20shifts,may%20contribute%20to%20exceptional%20longevity.> Acesso em: 23 jul. 2021.

HOLLOWELL, J. G. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/>. Acesso em: 2 jul. 2021.

JANSEN, S. W. *et al.* Familial Longevity Is Associated With Higher TSH Secretion and Strong TSH-fT3 Relationship. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 100, n. 10, p. 3806-3813, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230295/>. Acesso em: 2 jul. 2021.

VAN COEVORDEN, A. *et al.* Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *American Physiological Society Journal*, Bethesda, v. 260, p. 651-661, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2018128/>. Acesso em: 5 out. 2021.

MOURA, E. G.; MOURA, C. C. P. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p. 40-52, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/YQXpgC9WYv6w85wbztCWwBR/?lang=pt>. Acesso em: 14 jul. 2021.

ORTIGA-CARVALHO, T. M. *et al.* Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: TERJUNG, R. (org.). *Comprehensive Physiology*. Hoboken: '1 John Wiley & Sons, 2016. p. 387-428.

VAN DEN BELD, A. W. *et al.* Thyroid Hormone Concentrations, Disease, Physical Function, and Mortality in Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 90, n. 12, p. 6403-6409, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174720/>. Acesso em: 14 jul. 2021.

PEETERS, R. P. Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 94, n. 12, p. 4658-4660, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959751/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

GUSSEKLOO, J. *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, [Zagreb], v. 292, n. 21, p. 2591-2599, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959751/>. Acesso em: 5 jul. 2021.

ROZING, M. P. *et al.* Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 95, n. 11, p. 4979-4984, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739380/#:~:text=Conclusions%3A%20Our%20findings%20support%20the,in%20the%20Leiden%20Longevity%20Study>. Acesso em: 9 abr. 2021.

AGGARWAL, N.; RAZVI, S. Thyroid and Aging or the Aging Thyroid? An Evidence-Based Analysis of the Literature. *Journal of Thyroid Research*, [s. l.], v. 2013, p. 1-8, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782841/>. Acesso em: 27 set. 2021.

ABOUT the National Health and Nutrition Examination Survey. *National Health and Nutrition Examination Survey*, [s. l.], 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm. Acesso em: 25 jul. 2021.

SURKS, M. I.; HOLLOWELL, J. G. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 92, p. 12, p. 4575-4582, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911171/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

SURKS, M. I.; BOUCAI, L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 95, n. 2, p. 496-502, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965925/>. Acesso em: 6 jul. 2021.

ATZMON, G. Genetic Predisposition to Elevated Serum Thyrotropin Is Associated with Exceptional Longevity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 94, n. 12, p. 4768-4675, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837933/>. Acesso em: 8 jun. 2021.

BREMNER, A. P. *et al.* Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 97, n. 5, p. 1554-1562, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344200/>. Acesso em: 24 set. 2021.

OOKA, H.; FUJITA, S.; YOSHIMOTO, E. Pituitary-thyroid activity and longevity in neonatally thyroxine-treated rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, New York, v. 22, n. 2, p. 113-120, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6632988/>. Acesso em: 4 abr. 2021.

OLSEN, G. G.; EVERITT, A. V. Retardation of the Ageing Process in Collagen Fibres from the Tail Tendon of the Old Hypophysectomized Rat. *Nature*, San Francisco, v. 206, p. 307-308, 1965. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/206307b0>. Acesso em: 24 set. 2021.

EVERITT, A. V.; SEEDSMAN, N. J.; JONES, F. The effects of hypophysectomy and continuous food restriction, begun at ages 70 and 400 days, on collagen aging, proteinuria, incidence of pathology and longevity in the male rat. *Mechanisms of Ageing and Development*, New York, v. 12, n. 2, p. 161-172, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6445026/>. Acesso em: 24 set. 2021.

POWERS, R. W.; HARRISON, D. E.; FLURKEY, K. Pituitary removal in adult mice increases life span. *Mechanisms of Ageing and Development*, New York, v. 127, n. 8, p. 658-659, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643985/#:~:text=Hypophysectomy%20at%201%20month%20of,removed%20relatively%20late%20in%20life>. Acesso em: 25 jul. 2021.

BROWN-BORG, H. M. Hormonal regulation of longevity in mammals. *Ageing Research Reviews*, Lausanne, v. 6, n. 1, p. 28-45, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360245/#:~:text=The%20growth%20hormone%2C%20insulin%2Dlike,terms%20of%20life%20span%20regulation>. Acesso em: 25 jul. 2021.

OOKA, H.; SHINKAI, T. Effects of chronic hyperthyroidism on the lifespan of the rat. *Mechanisms of Ageing and Development*, New York, v. 33, n. 3, p. 275-282, 1986. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0047637486900527>. Acesso em: 25 jul. 2021.

OOKA, H.; FUJITA, S.; YOSHIMOTO, E. Pituitary-thyroid activity and longevity in neonatally thyroxine-treated rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, New York, v. 22, n. 2, p. 113-120, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6632988/>. Acesso em: 4 abr. 2021.

BROWN-BORG, H. M. Dwarf mice and the ageing process. *Nature*, San Francisco, v. 384, n. 6604, p. 33, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8900272/>. Acesso em: 7 maio 2021.

BARTKE, A. *et al.* Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Experimental Gerontology*, New York, v. 36, n. 1, p. 21-28, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11162909/>. Acesso em: 13 maio 2021.

ROZING, M. P. *et al.* Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *The Journals of Gerontology*, Oxford, v. 65, n. 4, p. 365-368. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11162909/>. Acesso em: 13 maio 2021.

LÓPEZ-TORRES, M.; ROMERO, M.; BARJA, G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Amsterdam, v. 168, n. 1-2, p. 127-134, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11162909/>. Acesso em: 23 maio 2021.

ASAYAMA, K. *et al.* Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology*, Chevy Chase, v. 121, n. 6, p. 2112-2118, 1987. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Lipid-peroxidation-and-free-radical-scavengers-in-a-Asayama-Dobashi/a0c5e41135e720733025720e55dbb8e0b6271189>. Acesso em: 23 maio 2021.



Arara

*Original pintado
com a boca por
Mariusz Maczka*



PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E
DA ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES**

DINAPENIA E FUNÇÃO TIREOIDIANA EM IDOSOS

Jocyel de Brito Oliveira
Helton Estrela Ramos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A tireoide, através da produção e secreção dos hormônios triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), desempenha importante papel no controle do metabolismo corporal (BUESCU; GREGO FILHO, 2001). As ações dos hormônios da tireoide são iniciadas por sua interação com os receptores que pertencem a uma grande superfamília de receptores de hormônios (BOELAERT; FRANKLYN, 2005).

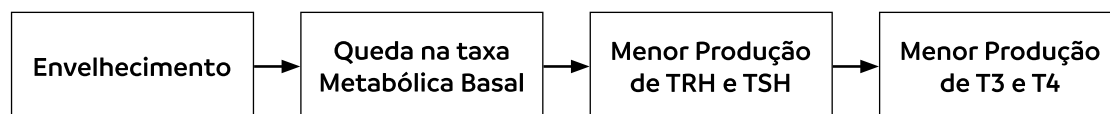
O T_4 é o principal produto da secreção tireoidiana e a desiodação em tecidos periféricos produz o T_3 , que é o hormônio biologicamente ativo. T_3 e T_4 estão ligados à tiroglobulina, que integra uma matriz para a síntese e subsequente estoque na tireoide (RAUEN, 2011). Os hormônios tireoidianos T_3 e T_4 exercem vários efeitos biológicos no organismo, influenciando o consumo de oxigênio, a produção de calor, o metabolismo de lipídios, carboidratos, proteínas, ácidos nucleicos e íons inorgânicos. Também possuem efeitos importantes para a ação de outros hormônios (SPERLING, 2008).

O músculo esquelético é um alvo importante da ação do hormônio tireoidiano, logo, os hormônios tireoidianos exercem influências importantes na bioquímica das células musculares, incluindo a composição da cadeia pesada da miosina, o metabolismo das proteínas, as proteínas reguladoras da miofibrina, o cálcio e o metabolismo energético (CAIOZZO; BAKER; BALDWIN, 1998). A ação dos hormônios tireoidianos sobre a musculatura esquelética afeta, principalmente, as fibras musculares do tipo I, que promovem contração lenta e são predominantes na musculatura postural, muito recrutada durante esforços prolongados (RAMSAY, 1974).

Com o envelhecimento, seja por mecanismos adaptativos ou como consequência de alterações imunológicas ou inflamatórias, o que se observa é uma tendência à diminuição na produção de T_3 e T_4 , por alguns definida pelo neologismo “tireoido-pausa” (KLATZ; GOLDMAN, 2006). Alterações ou distúrbios metabólicos prejudicam

diretamente o funcionamento dos HTs no miócito. A essas alterações somam-se alterações periféricas ocasionadas por mudanças na junção neuromuscular e no tecido muscular que modificam, ainda mais, o funcionamento do sistema neuromuscular, comprometendo a capacidade dos músculos de gerar força e resistência. (WALSTON, 2006), como visto na Figura 1.

Figura 1 - Esquemática dos mecanismos envolvidos no envelhecimento e produção hormonal



Fonte: Tavares, A. B. Impacto do hipotireoidismo em mulheres climatéricas (1999).

A perda da força e da massa muscular proporciona limitações funcionais aos idosos, sendo este um fator que gera muitos processos patológicos associados ao aumento da mobilidade e mortalidade (CARVALHO; SOARES, 2002). A diminuição de força muscular relacionada à idade é chamada de dinapenia (CLARK; MANINI, 2008).

DINAPENIA

Dinapenia é a perda de força e potência muscular relacionada à idade (CLARK; MANINI, 2008). Ela decorre de uma combinação da evolução da sarcopenia e de alterações do sistema nervoso central. É a primeira e a mais importante manifestação clínica da Síndrome de Fragilidade do Idoso (SFI) (IWAMURA; KANAUCHI, 2017). A presença de dinapenia aumenta com a idade e está relacionada à pior percepção do estado de saúde e à existência de limitações físicas e mentais (SAEZ, 2018), sendo o fenômeno preditor mais importante de incapacidade e morte, em relação à perda da massa muscular isoladamente (NEWMAN, 2006).

Os fatores contribuintes para a dinapenia podem ser de propriedades: (i) neurológica; (ii) do músculo esquelético. Outro evento que exacerba com o avanço da idade é a diminuição do processo de remodelamento, que ocorre quando a desnervação ultrapassa os limites de reinervação, provocando a inutilização funcional das fibras musculares (KOSTEK; DELMONICO, 2011).

A perda de força muscular pode ser ocasionada pela soma de diversos fatores neurais: (i) redução do impulso excitatório descendente dos centros supra espinhais; (ii) menor recrutamento e reinervação, especialmente, das unidades motoras maiores; (iii) falhas na transmissão neuromuscular; (iv) maior infiltração de gordura nos

músculos; e (v) atrofia e alterações na estrutura muscular (TIELAND; TROUWBORST; CLARK, 2018). Existem vários eventos-chave envolvidos diretamente no processo de acoplamento excitação-contração e qualquer interrupção ou desacoplamento em algum ponto da via pode resultar em diminuição na capacidade de geração de força e, portanto, produzir dinapenia (MACINTHOSH et al., 2006).

Outro fator que contribui para a perda de massa e força muscular durante o envelhecimento é a redução do número de unidades motoras funcionais (UM). (POWERS, 2010), refletindo no aumento da ocorrência de quedas, hospitalizações, institucionalizações e mortes prematuras (STUDENSKY et al., 2014; CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Indivíduos dinapênicos podem ter menos unidades motoras funcionando, o que teoricamente afetaria a força muscular (POWERS, 2010; MC NEIL, 2005). O declínio da força é de 2 a 5 vezes mais rápido do que perda de massa muscular e a perda dessa força é mais consistente com o risco para desabilidade e morte do que a perda de massa muscular (MITCHELL et al., 2012).

Para diagnosticar dinapenia é comumente utilizado o dinamômetro: aparelho portátil que, em procedimento rápido, de baixo custo e pouco invasivo, consegue avaliar a força muscular (SCHLÜSSEL, 2008). A dinamometria manual, mais conhecida como Teste de Força de Preensão Palmar (FPP), consiste na aferição da força máxima voluntária e tem como princípio objetivo estimar a força do músculo esquelético (MARTIN et al., 2012), sendo um dos critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome da Fragilidade do Idoso (FRIELD, 2001). O critério para classificação de dinapenia é a força FPP menor que 30 kg para homens e menor que 20 kg para mulheres, sendo importante indicador de pior mobilidade comparado a diminuição da massa muscular. (LAURETANI, 2003). Na análise, utiliza-se o maior valor dentre duas tentativas (ALEXANDRE, 2014).

DINAPENIA E OUTRAS PATOLOGIAS

Estudos recentes mostram que a dinapenia está associada a patologias, sendo preditor de algumas delas: (i) diabetes: diabéticos não controlados têm mais chance de apresentar dinapenia do que não diabéticos (NEBULONI, 2018); (ii) osteopenia e osteoporose (SJÖBLO et al., 2013); (iii) obesidade, que ocasiona diminuição de massa (e, por conseguinte, de força) e qualidade muscular (KOSTER et al., 2011). Obesidade central em dinapênicos têm mais chance de queda (MÁXIMO, 2017). Por outro lado, baixa atividade física é preditora de declínio de força muscular e, conseqüentemente, indivíduos dinapênicos tornam-se fisicamente inativos e debilitados, ou seja, mais vulneráveis a acidentes, quedas e outros eventos adversos (RANTANEN, 2003).

A presença de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes, é comumente causa de morte na população idosa e está associada com o declínio da

massa muscular por mecanismos que envolvem tanto a depleção nutricional, inatividade física (sedentarismo) e inflamação sistêmica (RANTANEN, 2003).

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), caracterizada pela presença de obstrução ou limitação crônica do fluxo aéreo, apresentando progressão lenta e irreversível também se associa à dinapenia. (SBPT, 2000). Dentre as alterações funcionais na DPOC, pode ocorrer a redução de força e resistência muscular (principalmente nos membros inferiores), diminuição da força e resistência dos músculos respiratórios e queda da capacidade funcional relacionada a alterações de função muscular periférica e respiratória (DOURADO; GODOY, 2006; KIM et al., 2008). Na DPOC, a presença de dinapenia é fator, independente do IMC, importante de morbidade e mortalidade (MARTINEZ et al., 2016). Em estudo com 40 pacientes com DPOC exacerbada foi encontrada a presença de dinapenia em 95% dos participantes, que apresentaram valores de força de preensão palmar menor ou igual a 14 Kgf (SOUSA, 2017), portanto extremamente inferiores ao ponto de corte sugerido por Lauretani e colaboradores (2003) que determina dinapenia menor que 30 Kgf para homens e 20 Kgf para mulheres.

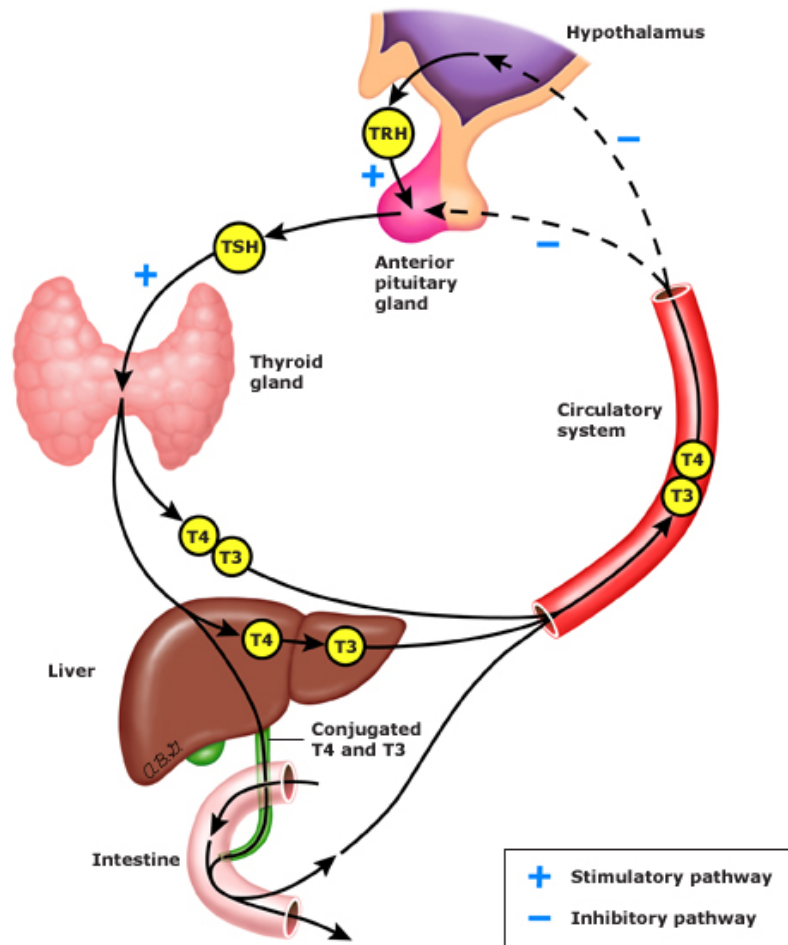
HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Os hormônios tireoidianos (HT) são responsáveis pela regulação do crescimento, do desenvolvimento e do gasto energético em humanos, além de exercerem papel fundamental no equilíbrio entre proliferação e diferenciação celular em todos os órgãos (KRESS, 2009), mas também controlam o funcionamento do coração, fígado, rins, ovários e outros órgãos; dessa forma, interferem diretamente em processos como crescimento, ciclo estral, fertilidade, sono, raciocínio, memória, temperatura corporal, batimentos cardíacos, eliminação de líquidos, funcionamento intestinal, peso corporal e atividade neuromuscular (MAZZAFERRI, 1980).

Para a biossíntese hormonal adequada, dois fatores são fundamentais: o hormônio tireoestimulante (TSH) secretado pela adenohipófise e a disponibilidade do iodo proveniente da dieta. São basicamente três etapas para a síntese hormonal: 1) transporte ativo de iodo; 2) ligação do iodo à tirosina; 3) formação de T_3 e T_4 através de seus precursores. Uma vez formados, são liberados para a circulação. O transporte plasmático é realizado por proteínas, sendo a TBG (globulina ligadora de tiroxina), devido à sua alta afinidade, responsável por ~70% desse transporte (BUESCU; GREGO FILHO, 2001).

O TRH (hormônio liberador de tireotrofina) estimula a secreção de TSH pela hipófise anterior, o qual induz a síntese e secreção de T_4 e T_3 pela tireoide. Os hormônios tireoidianos T_4 e T_3 inibem a secreção de TRH e TSH por retroalimentação negativa (MASULLO, 2017), como é visto na Figura 2.

Figura 2 - Regulação da produção de hormônio da tireoide



Fonte: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F75399&topicK>.

Dois são os hormônios secretados pela tireoide: 3,5,3',5' - tetraiodo-L- tironina (tiroxina ou T4), forma predominante do hormônio produzido pela glândula e 3,5,3' - triiodotironina (T3), forma ativa do hormônio (BARRA, 2004).

O T₃ regula a expressão de genes cardíacos e, quando sua produção é excessiva, ou há administração exógena, resultando no aumento dos níveis fisiológicos dos HT, ou desencadeiam alterações no processo de liberação e recepção de Ca²⁺. Isto acarreta no aumento da contratilidade cardíaca, da frequência cardíaca (FC), relaxamento do miocárdio e arritmias, repercutindo em alterações funcionais, fundamentais para as propriedades sistólica e diastólica do músculo miocárdio (VARGAS-URICOECHEA et al., 2014).

DESIODASES

As iodotironinas desiodases tipos I (D1), II (D2) e III (D3) formam uma família de selenoenzimas que, com propriedades catalíticas distintas, ativam ou inativam o hormônio tireoidiano via desiodação do anel fenólico ou tirosínico das iodotironinas (KUIPER, 2005). A ação metabólica periférica das desiodases sob o pró-hormônio T_4 , originando o hormônio ativo T_3 , é mecanismo fundamental para a regulação dos HT e por isso, vem ganhando cada vez mais reconhecimento (BRENT, 2012).

D1: Localiza-se na membrana plasmática (BAQUI, 2003) e contribui na produção do T_3 plasmático, com aporte mais significativo nos pacientes com hipertireoidismo (MAIA, 2005), mas também atuando na ativação do T_4 . Em humanos, D1 está ausente no SNC, mas foi confirmada no fígado, rins, tireoide e hipófise anterior, além de seu mRNA ser detectável por RT-PCR em células mononucleares circulantes (NISHIKAWA, 1998)

D2: É a principal enzima responsável pela produção do T_3 circulante em indivíduos eutireoideos e no hipotireoidismo (MAIA, 2005). A D2 possui altos níveis de concentração no músculo esquelético, contribuindo com parcela significativa da produção do T_3 plasmático em humanos; ela apresenta correlação inversa com níveis séricos dos HT, estando aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo (SILVA, 1982). O gene responsável pela codificação da D2, encontra-se no cromossomo 14, posição 14q.24.2-q.23 (CELLI, 2000). AD2 é altamente expressa no sistema nervoso central (SNC), hipófise, tecido adiposo marrom e placenta, disponibilizando T_3 localmente para o próprio tecido onde é encontrada, permitindo sua pronta utilização. (CHOPRA, 1977).

D3: Catalisa unicamente a desiodação do anel interno das moléculas de T_4 e T_3 , resultando na formação dos metabólitos inativos rT_3 e T_2 , respectivamente. A expressão da D3 em humanos é elevada durante o período embrionário em tecidos fetais que incluem fígado, córtex cerebral e em estruturas epiteliais dos pulmões, intestino, pele e trato geniturinário, assim como também na unidade uteroplacentária, incluindo a placenta, camadas sinciotrofoblástica e citotrofoblástica, além do endotélio das vilosidades coriônicas (HUANG, 2003). O alto nível de expressão nos tecidos fetais, placenta e útero sugere que a D3 regula os níveis circulantes e teciduais do T_3 , de modo a proteger o feto em desenvolvimento de uma indevida exposição a níveis elevados de hormônio tireoidiano ativo. (HUANG, 2003). No Quadro 1 podem ser vistas, de forma comparativa, as principais características das desiodases.

Quadro 1 - Características das desidases

| CARACTERÍSTICAS | D1 | D2 | D3 |
|--|--------------------------|---|---|
| Localização do gene | Cr. 1p32-p33 | Cr. 14q24.3 | Cr. 14q32 |
| Peso molecular (kDa) | 27 | 30 | 31 |
| Papel fisiológico | Fornece T3 para o plasma | Fornece T3 para o espaço intracelular | Inativa T3 e T4 |
| Localização | Fígado, rim, tireoide | Hipófise, cérebro, tecido adiposo marrom, placenta, tireoide, músculos cardíaco e esquelético | Útero, placenta, tecidos fetais, pele, cérebro e hipófise |
| Preferência pelo substrato | rT3>>T4>T3 | T4>T3 | T3>T4 |
| Sítio de desidatação | Anel interno e externo | Anel externo | Anel interno |
| Sensibilidade ao propiltiouracil (PTU) | Sensível | Resistente | Resistente |
| Efeito dos hormônios tireoidianos na atividade | Aumenta | Diminui | Aumenta |

Fonte: Meyer, Wagner e Maia (2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento promove queda na produção de HT, fato que pode gerar perda de força e massa muscular. Isso ocorre porque o músculo esquelético é um dos principais tecidos alvo desses hormônios (VIEIRA, 2015; EVERTS et al., 1983). Ao considerar a perda de força com prejuízo da função, a diminuição da velocidade de marcha nos indivíduos idosos é significativa, podendo-se concluir, assim, que a lentidão da velocidade de marcha pode identificar idosos com diminuição da força e potência muscular de membros inferiores, com declínio funcional e risco para limitações. (BESSA; BARROS, 2009). Sabendo-se que fraqueza muscular, perda de flexibilidade, alterações da sinergia muscular e dificuldades de controle motor contribuem para as quedas (MAZO et al., 2007). A associação entre dinapenia e a queda é explicada por alterações nas propriedades contráteis e na função neurológica, em que a dinapenia altera padrões de movimento necessários para as correções posturais necessárias para impedir a ocorrência da queda (QUIRINO, 2020). Desta forma, torna-se necessário estudos que permitam avaliar os hormônios tireoidianos e dinapenia para que a patologia seja detectada com antecedência e sejam desenvolvidos tratamentos que evitem o avanço da mesma.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE, T. S.; DUARTE, Y. A.; SANTOS, J. L.; WONG, R.; LEBRÃO, M. L. Sarcopenia according to the european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J. Nutr. Health Aging*, v. 18, n. 5, p. 547-553, 2014.
- BAQUI, M. M.; BOTERO, D.; GEREBEN, B.; CURCIO, C.; HARNEY, J. W.; SALVATORE, D.; SORIMACHI, K.; LARSEN, P. R.; BIANCO, A. C. Human type 3 iodothyronine seleno deiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J. Biol. Chem.* 278, p. 1206-1211, 2003.
- BARRA, G. B.; VELASCO, L. F. R.; PESSANHA, R. P.; CAMPOS, A. M.; MOURA, F. N.; DIAS, S. M. G.; POLIKARPOV, I.; RIBEIRO, R. C. J.; SIMEONI, L. A.; NEVES, F. A. R. Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoidiano. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica*, n. 48, p. 23-38, 2004.
- BESSA, L. B. R. S.; BARROS, N. V. *Impacto da sarcopenia na funcionalidade de idosos*. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso; Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas.
- BOELAERT, K.; FRANKLYN, J. A. Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, n. 187, p. 1-15, 2005.
- BRENT, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.*, v. 122, n. 9, p. 3035-43, 2012.
- BUESCU, A.; GREGO-FILHO, J. Tireoide: propedêutica clínica, laboratorial e imaginológica. In: CORONHO, V.; PETROIANU, A.; SANTANA, E. M.; CAIOZZO, V. J.; BAKER, M. J.; BALDWIN, K. M. Novel transitions in MHC isoforms: separate and combined effects of thyroid hormone and mechanical unloading. *J. Appl. Physiol.*, n. 85, p. 2237-2248, 1998.
- CARVALHO, M. J. *Efeito da atividade física na força muscular em idosos*. 2002. Tese (Doutorado) - Faculdade de Desporto, Universidade do Porto, 2002.
- CELI, F. S. *et al.* Structural organization and chromosomal localization of the human type II deiodinase gene. *European Journal of Endocrinology*, v. 143, n. 2, p. 267-271, 2000.
- CHOPRA I. J. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3,3',5-triiodothyronine (T3) in vitro. *Endocrinology*, n. 101, p. 453-463, 1977.
- CLARK, B. C.; MANINI, T. M. Sarcopenia ≠ Dynapenia. *J Gerontol A. Biol. Sci. Med. Sciv.* 63, n. 8, p. 829-834, 2008.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul. 2010.
- DOURADO, V. Z., GODOY, I. Alterações musculares na doença pulmonar obstrutiva crônica, *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 13, n. 3, p. 76-87, Dec, 2006.
- EVERTS ME, VAN HARDEVELD C, TER KEURS HE, KASSENAAR AA. Force development and metabolism in perfused skeletal muscle of euthyroid and hyperthyroid rats. *Horm. Metb. Res. Hormon.* v. 15, n. 8, p. 388-393, 1983.
- FRIED LP.; TANGEN C. M.; WALSTON J.; NEWMAN A. B.; HIRSCH C.; GOTTDIENER J.; SEEMAN T.; TRACY R.; KOP W. J.; BURKE G.; MCBURNIE M. A. Cardiovascular Health Study

- Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 56, n. 3, p. M146-156, 2001.
- HUANG S. A.; DORFMAN D. M.; GENEST D. R.; SALVATORE D.; LARSEN P. R. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J. Clin. Endocrinol.*, n. 88, p. 1384-1388, 2003.
- IWAMURA, M.; KANAUCHI, M. A cross-sectional study of the association between dynapenia and higher-level functional capacity in daily living in community dwelling older adults in Japan. *BMC Geriatr.*, v. 17, n. 1, p. 1, 2017.
- KLATZ R.; GOLDMAN B. (2006) *Anti-aging therapeutics*. Chicago: American Academy of Anti-Aging Medicine, v. 6, p. 9-10, 2006.
- KOSTEK, M. C.; DELMONICO, M. J. Age-related changes in adult muscle morphology. *Curr Aging Sci.*, v. 4, n. 3, p. 221-233, 2011.
- KOSTER, A.; DING, J.; STENHOLM, S.; CASEROTTI, P.; HOUSTON, D. K.; NICKLAS, B. J.; HARRIS, T. B. Does the amount of fat mass predict age-related loss of lean mass, muscle strength, and muscle quality in older adults? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 66, n. 8, p. 888-895, 2011.
- KRESS, E.; SAMARUT, J.; PLATEROTI, M. Thyroid hormones and the control of cell proliferation or cell differentiation: paradox or duality? *Mol. Cell. Endocrinol.*, 313, n. 1-2, p. 36-49, 2009.
- KUIPER, G. G.; KESTER, M. H.; PEETERS, R. P.; VISSER, T. J. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid.*, n. 15, p. 787-798, 2005.
- LAURETANI, F.; COSIMO, R. R.; STEFANIA BANDINELLI, BB.; CAVAZZINI, C.; DI IORIO, A.; CORSI, A. M.; RANTANEN, T.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.*, n. 95, p. 1851-1860, 2003. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003.
- MACINTHOSH, BR *et al.* *Skeletal muscle: Form and function*. Champaign: Human Kinetics, 2006.
- MAIA, A. L.; KIM, B. W.; HUANG, S. A.; HARNEY, J. W.; LARSEN, P. R. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin. Invest.*, v. 115, n. 9, p. 2524-2533, Sep. 2005.
- MARTIN, F. G.; NEBULONIC, C.; NAJAS, M. S. Correlação entre estado nutricional e força de preensão palmar em idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 15, n. 3, p. 493-504, 2012.
- MARTINEZ, E. Z.; NETO, F. L.; PEREIRA, B. B. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 7-31, 2013.
- MASULLO, L. F. *Avaliação do estresse oxidativo em mulheres diagnosticadas com hipotireoidismo primário*. 2017. 76 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- MÁXIMO, R. D. O. *Obesidade abdominal, dinapenia e obesidade abdominal dinapênica como fatores associados à quedas em idosos residentes no Município de São Paulo - Estudo SABE*. 2017.

Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2017.

MAZO G. Z.; LIPOSCKI D. B.; ANANDA C. Condições de saúde, incidência de quedas e nível de atividade físicas dos idosos. *Rev. Bras. Fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 6, p. 437-442, nov./dez. 2007.

MAZZAFERRI, E. L. A Tireoide. In: Mazzaferri, E. L. *Endocrinologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.

MEYER, E. L. S, WAGNER, M. S; MAIA, A. S. Expressão das Iodotironinas Desiodases nas Neoplasias Tireoidianas, *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 51, n. 5, p. 680-700, jul. 2007.

MITCHELL, W. K.; WILLIAMS, J.; ATHERTON, P.; LARVIN, M.; LUND, J.; NARICI, M.; Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology*, v. 3, n. 260, Jul. 2012.

NEBULONI, C. C. *Diabetes não controlado como fator associado à dinapenia em pessoas com 50 anos ou mais*. Ano. Dissertação (Mestrado em Gerontologia) - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, ano.

NEWMAN, A. B.; KUPELIAN, V.; VISSER, M.; SIMONSICK, E. M.; GOODPASTER, B. H.; KRITCHEVSKY, S. B. *et al.* Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 61, n. 1, p. 72-77, 2006.

NISHIKAWA, M.; TOYODA, N.; YONEMOTO, T.; OGAWA, Y.; TABATA, S.; SAKAGUCHI, N.; TOKORO, T.; GONDOU, A.; YOSHIMURA, M.; YOSHIKAWA, N. *et al.* 1998. Quantitative measurements for type 1 deiodinase messenger ribonucleic acid in human peripheral blood mononuclear cells: mechanism of the preferential increase of T3 in hyperthyroid Graves' disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, n. 250, p. 642-646, 1988.

POWER, G. A.; DALTON, B. H.; BEHM, D. G.; VANDERVOORT, A. A.; DOHERTY, T. J.; RICE, C. L. Motor unit number estimates in masters runners: use it or lose it? *Med. Sci. Sports Exerc.* 42, p. 1644-1650, 2010.

QUIRINO, A. D. P. *Dinapenia, sarcopenia e sarcodinapenia associados às quedas em adultos mais velhos brasileiros: estudo longitudinal da saúde dos idosos*. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) - Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

RAMSAY, I. *Thyroid disease and muscle dysfunction*. London: Heinemann Medical Books, 1974.

RANTANEN, T.; VOLPATO, S.; HEIKKINEN, L. F. E.; FRIED, L. P.; GURALNIK, J. M. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *JAGS*, n. 51, p. 6, 2003.

RAUEN, G.; WACHHOLZ, P. A.; GRAF, H.; PINTO, M. J. Abordagem do hipotireoidismo subclínico no idoso. *Rev. Bras. Clin. Med.*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 294-299, jul./ago. 2011.

SAEZ MORENO, Miguel Ángel *et al.* Dynapenia and musculo skeletal function in patients over 65 years of age. *Rev. Clin. Med. Fam*, Barcelona, v. 11, n. 1, p. 8-14, feb. 2018. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2018000100008&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 23 jul. 2021.

- SCHLÜSSEL, M. M. A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 21, n. 2, p. 223-235, abr./mar. 2008.
- SILVA, J. E.; LARSEN, P. R. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid-hormone-dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. Evidence for adaptation to hypothyroidism. *J. Clin. Invest.*, v. 70, p. 1110-1123, 1982.
- SJÖBLOM, S. *et al.* Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas*, v. 75, n. 2, p. 175-180, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). I Consenso brasileiro de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. Pneumol.*, v. 26, supl. 1, p. S4-52, 2000.
- SOUSA, F.C. *Identificação de dinapenia em pacientes com DPOC exacerbada e sua relevância no prognóstico clínico*. 2017. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2017.
- SPERLING, M. A. *Pediatric endocrinology*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
- STUDENSKI, S. A. *et al.* The FNII sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology - Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 69, n. 5, p. 547-558, 2014.
- TAVARES A. B. Impacto do hipotireoidismo em mulheres climatéricas. *Rev. Bras. Ginec. Obst.*, (Resumo de tese) v. 21, n. 9, p. 560, 1999.
- TIELAND, M.; TROUWBORST, I.; CLARK, B. C. Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 9, n. 1, p. 3-19, 2018.
- VARGAS-URICOECHEA, H.; BONELO-PERDOMO, A.; SIERRA-TORRES, C. H. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin. Investig Arterioscler.*, v. 26, n. 6, p. 296-309, Nov. Dic. 2014.
- VIEIRA, S. C. A. L. *et al.* A força muscular associada ao processo de envelhecimento. *Ciências Biológicas e da Saúde*, Maceió, v. 3, n. 1, p. 93-102, nov. 2015.
- WALSTON, J.; HADLEY, E. C.; FERRUCCI, L.; GURALNIK, J. M.; NEWMAN, A. B.; STUDENSKI, S. A. *et al.* Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 54, n. 6, p. 991-1001, 2006.

SOBRE OS AUTORES

PÓS-GRADUADOS E PÓS-GRADUANDOS

ADSON SANTANA DE JESUS

Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ALINE PEREIRA QUEIROZ

Nutricionista pela Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia

Aperfeiçoamento em Atendimento em Ambulatório de Nutrição, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ANA CLARA OLIVEIRA TOSTA TELLES

Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Residência Médica em Cirurgia Geral, Hospital Geral Roberto Santos

Residência Médica em Cirurgia da Cabeça e Pescoço, Hospital Aristides Maltez

Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal da Bahia

DAYANA DA SILVA SANTOS

Fisioterapeuta pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Especialista em Geriatria e Gerontologia, Instituto Universalis

Especialista em Fisioterapia Neurofuncional no Adulto e no Idoso, reconhecida pelo Coffito

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ELEN PEREIRA DE JESUS

Fonoaudióloga pela União Metropolitana de Educação e Cultura
Especialista em Audiologia pelo CFFa
Especialista em Saúde Pública, Universidade Norte do Paraná
Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas,
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ELISA LEAL AIRES PIMENTEL

Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Residência Médica em Clínica Médica, Hospital de Servidor Público Estadual
Especialista em Endocrinologia, Hospital de Servidor Público Estadual
Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e
Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ÉRICA PANZANI DURAN

Fisioterapeuta pela Universidade do Grande ABC
Bacharel e Licenciada em Psicologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Especialista em Terapia Comportamental Cognitiva, Instituto de Psiquiatria da
Faculdade e Medicina de São Paulo
Mestre em Ciências, Universidade de São Paulo
Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e
Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

FRANCINE VILMA DE OLIVEIRA

Odontóloga pela Universidade Federal de Santa Catarina
Especialista em Endodontia, Instituto de Pós-Graduação e Biopesquisa
Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas,
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

GUSTAVO LUIS CARIBÉ CERQUEIRA

Psicólogo pela Faculdade Ruy Barbosa
Especialista em Estudo das Dependências Químicas
Especialista em Atenção Integral a Usuários de Substâncias Psicoativas e seus familiares
Especialista em Neuropsicologia, Universidade Federal da Bahia
Mestrando do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas,
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

IAM DE CERQUEIRA OLIVEIRA

Fonoaudiólogo pela Universidade do Estado a Bahia
Residência em Fonoaudiologia Hospitalar com ênfase em Neonatologia, Hospital Geral Roberto Santos
Mestrando do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

JOCYEL DE BRITO OLIVEIRA

Licenciado em em Ciências Biológicas pelo instituto e Biologia, Universidade Federal da Bahia
Mestrando do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

JÚLIA CANTO E SOUSA

Nutricionista pela Universidade Salvador
Especialista em Nutrição Clínica: Metabolismo, Prática e Terapia Nutricional
Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

KELVIN BORGES ROCHA DE SOUZA

Odontólogo pela Universidade Regional da Bahia
Especialista em Implantodontia pelo Fundação Universitária Vida Cristã (FUNVIC-SP)
Aperfeiçoamento em Implantodontia, Endodontia e Bichectomia, Centro de Estudos Odontológicos da Bahia
Mestrando do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

LUCIENE SOUZA COUTINHO

Odontóloga pela Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador
Residência em Saúde da Família pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

MAURICIO MITSUO MONÇÃO

Tecnólogo em Radiologia, Universidade de Cuiabá
Graduado em Saúde Comunitária e da Família, Universidade Nove de Julho
Especialista em Imagenologia, Universidade Nove de Julho
Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Cruzeiro do Sul
Doutor em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde,
Universidade Federal da Bahia

MORENAH GOMES LÔBO

Fonoaudióloga pelo Centro Universitário Jorge Amado
Especialista em Audiologia Clínica e Reabilitação, União Metropolitana de Educação e
Cultura
Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas,
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

NAÍMA LOUREIRO DE SOUZA COSTA

Médica Veterinária pela Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal da
Bahia, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos de Órgãos e
Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

SÉRGIO RICARDO MATOS DE ALMEIDA

Odontólogo pela União Metropolitana de Educação e Cultura
Especialista em Implantodontia, Núcleo Inovare de Educação em Saúde
Mestrando do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas,
Universidade Federal da Bahia

STEFANIO EMANOEL SANTOS TOURINHO

Bacharel em Administração, Universidade Tiradentes
Psicólogo pela Faculdade Ruy Barbosa
Especialista em Gestão Empresarial, Fundação Getúlio Vargas
Mestrando do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e
Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

THAIS PRADO DE MATOS

Psicóloga pela União Metropolitana de Educação e Cultura
Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

PROFESSORES PARTICIPANTES

ACÁCIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO

Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Católica do Salvador
Mestre e Doutora em Morfologia e Genética pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo
Professora Associada de Genética do Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia
Professora do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

ANA CALINE NÓBREGA DA COSTA

Fonoaudióloga pela Universidade Católica de Pernambuco
Mestre e Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora Associada de Motricidade Orofacial do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professora do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ANA RITA SOKOLONSKI ANTÔN

Odontóloga pela Universidade Federal da Bahia
Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia
Doutora pelo Programa de Pós-graduação Processos Interativo dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia
Professora Adjunto de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

CAMILA ALEXANDRINA VIANA DE FIGUEIREDO

Farmacêutica pela Universidade Federal da Paraíba
Doutora em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas
Professora Associada de Farmacologia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professora do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

CRÉSIO DE ARAGÃO DANTAS ALVES

Médico pela Universidade Federal da Bahia
Mestre e Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia
Professor Associado de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia
Professor do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

DANILO BARRAL DE ARAÚJO

Odontóloga pela Universidade Federal da Bahia
Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professor Associado de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

EDNA LÚCIA SANTOS DE SOUZA

Médica pela Universidade Federal da Bahia
Mestre em Assistência Materno pela Universidade Federal da Bahia
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora Associada de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia
Professora do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

EDUARDO PONDÉ DE SENA

Médico pela Universidade Federal da Bahia

Mestre e Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Professor Associado de Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professor e Coordenador do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ELISÂNGELA DE JESUS CAMPOS

Odontóloga pela Universidade Federal da Bahia

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Professora Associada de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professora Permanente do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

FÚLVIO BORGES MIGUEL

Odontólogo pela Universidade de Franca

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia

Doutor em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia

Professor Associado de Patologia Geral do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

HELTON ESTRELA RAMOS

Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Doutor em Medicina - Endocrinologia Clínica, pela Universidade Federal da São Paulo

Professor Associado de Fisiologia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

IRISMAR REIS DE OLIVEIRA

Médico pela Universidade Federal da Bahia

Doutor e Livre-Docente em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Professor Professor Titular de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Professor do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

ISABELA CERQUEIRA BARRETO

Odontóloga pela Universidade Federal da Bahia

Mestre em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Doutora em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professora Associada de Bioquímica do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

LUCIANA RODRIGUES SILVA

Médica pela Universidade Federal da Bahia

Mestre e Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Professora Titular de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia

Professora do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

MÁRCIO CAJAZEIRA AGUIAR

Odontólogo pela Universidade Federal da Bahia

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia

Doutor em Biologia de Sistemas pela Universidade de São Paulo

Professor Associado de Morfologia com ênfase em Histologia do Instituto de Ciências da Saúde

Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

RICARDO WAGNER DIAS PORTELA

Médico Veterinário pela Universidade Federal de Viçosa
Mestre em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Viçosa
Doutor em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais
Pós-Doutor pela Australian Animal Health Laboratory, AAHL, Austrália
Professor Associado 4 de Bioquímica, Imunologia, Tecnologia de Desenvolvimento de Vacinas e Bioterismo e Modelos Animais do Instituto de Ciências da Saúde
Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

ROBERTO PAULO CORREIA DE ARAÚJO

Odontólogo pela Universidade Federal da Bahia
Doutor e Livre-Docente em Odontologia pela Universidade Gama Filho e pela Universidade Federal da Bahia
Professor Titular de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

TATIANE DE OLIVEIRA TEIXEIRA MUNIZ CARLETTO

Odontóloga pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Mestre e Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professora Adjunto de Farmacologia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia
Professora do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

COLABORADORES

RENATA LÚCIA LEITE FERREIRA DE LIMA

Bacharel em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho
Mestre e Doutora em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho
Professora Associada de Genética com ênfase em Genética Humana do Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia

MARIA ESTER PEREIRA DA CONCEIÇÃO MACHADO

Nutricionista pela Universidade Federal da Bahia
Mestre em Nutrição pela Universidade Federal da Bahia
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora Associada de Nutrição com ênfase em Nutrição Clínica da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia

JOSÉ GARCIA VIVAS MIRANDA

Físico pela Universidade Federal de Minas gerais
Mestre em Física pela Universidade Federal da Bahia
Doutorado em Ciências Ambientais pela Universidad de La Coruña
Professor Titular de Sistemas de Informação do Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia

CAIO LEÔNIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE

Fonoaudiólogo pela União Metropolitana de Educação e Cultura
Biotecnólogo pela Universidade Federal da Bahia
Mestre e Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistema, Universidade Federal da Bahia
Professor de Audiologia da Universidade do Estado da Bahia e o Centro Universitário Jorge Amado

LILIAN BARBOSA RAMOS

Nutricionista pela Universidade Federal da Bahia

Mestre em Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo

Doutora em Nutrição, Universidade Federal de São Paulo

Professora Titular de Avaliação Nutricional e Envelhecimento da Escola de Nutrição,
Universidade Federal da Bahia

PEDRO PAULO PIRES DOS SANTOS

Psicólogo pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Mestre em Psicologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Doutor em Psicologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professor Adjunto de Psicometria do Instituto de Psicologia, Universidade Federal do
Rio de Janeiro

SOBRE A ASSOCIAÇÃO DOS PINTORES COM A BOCA E OS PÉS

Visando trazer relevantes informações aos leitores do presente livro, está sendo reproduzido parcela do texto “Pintores com a Boca e os Pés” publicado na homepage da Associação dos Pintores com a Boca e os Pés, bastando para tanto, acessar o endereço eletrônico: <https://www.apbp.com.br/associacao/>

Nossa História

A Associação dos Pintores com a Boca e os Pés começou em 1956 quando Erich Stegmann, um artista que pintava com a boca, reuniu um pequeno grupo de artistas com deficiência física de 8 países europeus. Seu objetivo era ganharem o seu próprio sustento através de seus esforços artísticos e obter uma segurança de trabalho que até então eles não tinham.

Juntando suas habilidades criativas com uma visão de negócios, Stegmann fundou a Associação dos Pintores com a Boca e os Pés como uma organização corporativa que reproduz os trabalhos dos seus artistas principalmente na forma de cartões, calendários e outros produtos.

O pequeno grupo que ele reuniu no encontro inaugural da Associação dos Pintores com a Boca e os Pés agora cresceu significativamente e representa aproximadamente 800 artistas em 75 países ao redor do mundo.

Um dos principais focos de Stegmann era que a Associação dos Pintores com a Boca e os Pés nunca deveria ser considerada uma instituição de caridade pelo fato de seus membros serem deficientes físicos. Para Stegmann, a palavra “caridade” era tão abominável como a palavra “pena”. A Associação sustenta que não é uma instituição de caridade e não se qualifica para a assistência caritativa.

No Brasil

Atualmente há 55 artistas no Brasil, muitos dão palestras e demonstrações de pintura para escolas, empresas e outros grupos interessados, oferecendo uma melhor compreensão do trabalho que está sendo feito pela Associação e as possibilidades disponíveis como oportunidade para as pessoas com deficiência. Conheça mais sobre eles na página de Artistas.

Formato: 20 x 27 cm
Fontes: Ashbury / Branding
Extensão digital: PDF

ROBERTO PAULO CORREIA DE ARAÚJO

É graduado em Odontologia pela UFBA, Especialista, Livre Docente e Doutor em Odontologia. Aprovado no concurso realizado em 2008, ascendeu à categoria funcional de Professor Titular de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde desta Universidade. Na UCSal, até 2008, exerceu as funções de Professor Titular de Bioquímica atuando nos cursos de Enfermagem, Fisioterapia e Ciências Biológicas.

Possui artigos publicados em periódicos especializados, comunicações realizadas em eventos, livros e capítulos publicados, dentre os quais se destacam as coleções Odontologia: temas relevantes e Expressões usuais em Odontologia, títulos compartilhados com ex-mestrandos em Odontologia da UFBA. Em 2011 lançou o primeiro volume da coleção intitulada *Órgãos e Sistemas: Temas Interdisciplinares*, obra institucional vinculada ao Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. A experiência nas áreas de Distúrbios da Homeostasia - Saúde Bucal; Prevenção em Odontologia - Bioquímica Oral; Estruturas Dentais e Educação Superior e Saúde tem viabilizado o financiamento de diversos projetos de pesquisa, de infraestrutura, de eventos e publicações científicas.

É consultor de periódicos e Editor Científico da *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Periódico institucional do Instituto de Ciências da Saúde. Integrou a Câmara de Ciências da Saúde da FAPESB e exerce, atualmente, as funções de Consultor ad hoc. É Avaliador Institucional do INEP e colabora, eventualmente, com a UNEB, UEFS, ABE - BA, ABO - SE e ABO - BA, ministrando conteúdos de Bioquímica Oral e Metodologia da Pesquisa em Cursos de Pós-graduação *lato sensu*, dentre os quais nas áreas de Radiologia e Endodontia. Na UFBA atua no ensino de graduação e de pós-graduação *lato sensu e stricto sensu*, orienta teses, dissertações, monografias e projetos de iniciação científica. Participa de Comissões Examinadoras de Mestrado, Doutorado e Concursos para seleção de docentes e de progressão funcional.

Na UFBA desempenhou as funções de Chefe dos Departamentos de Biofunção e de Fonoaudiologia, Coordenador de Cursos de Pós-graduação *lato sensu*, Pró-reitor de Graduação, Presidente da Câmara de Graduação, Diretor do Instituto de Ciências da Saúde, em dois mandatos, e representou esta Unidade Universitária no Conselho Universitário e no Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão. Idealizou e coordena, atualmente, o Programa Interdisciplinar de Mestrado e Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. É Representante do Instituto de Ciências da Saúde no Conselho Acadêmico de Pesquisa e Extensão e no Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal da Bahia.

Nesta coletânea, encontramos textos que tratam de acometimentos físicos e emocionais de diversa natureza. Na base de todos eles, existe a exposição analítica de um problema humano e as indicações de possíveis direções para sua superação.

Por isso, não me surpreendi com o fato de este livro ser uma coletânea de capítulos sobre temas da área de saúde produzidos pelo Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, na qual seria estabelecido um paralelismo entre a produção dos pesquisadores e a produção de um grupo humano especial - Pintores com a Boca e os Pés - cujo mote comum é a superação de limitações. Apesar de curiosa, essa associação entre os produtores de textos científicos da área da saúde e os membros desse grupo é deveras pertinente.

Ana Maria de Carvalho Luz



ISBN 978-65-5630-361-1



9 786556 303611