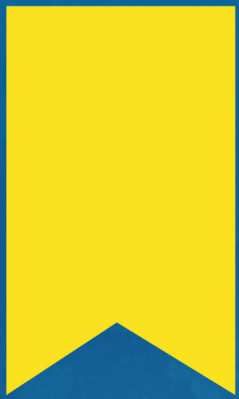


VOL. 06 - Nº 14 - 2020 • ISSN 2447-9071



RBMC

REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

The background of the cover is a blue-toned image of a classical statue's head, possibly of a philosopher or scientist, looking upwards and to the right. The image has a textured, painterly quality with some white speckles.

fpm
FACULDADE
DA POLÍCIA MILITAR

Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

Rev

Revista Brasileira Militar de Ciências. / Waldemar Naves do Amaral (org.). - Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2020.
63p.: il.

Modo de acesso: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc>

ISSN 2447-9071 (versão on-line)

1. Substâncias- psicotóxicas. 2 Policia- militar. 3. Docência .
4.Medicina. I.Título.

CDU: 61 (051)

DIREITOS RESERVADOS - É proibida a reprodução total ou parcial da obra, de qualquer forma ou por qualquer meio sem a autorização prévia e por escrito do autor. A violação dos Direitos Autorais (Lei n.º 9610/98) é crime estabelecido pelo artigo 48 do Código Penal.



Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei nº 9610 (09/02/98). Nenhuma parte poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Fundação Tiradentes, Associação Brasileira de Saúde das Polícias Militares e Corpo de Bombeiros Militares e Academia Nacional de Saúde das Polícias Militares e Corpos de Bombeiros Militares do Brasil, sejam quais forem os meios empregados.

COORDENAÇÃO

Comunicação Social da Fundação Tiradentes
Av. Contorno, nº 2.185 -Setor Central - Goiânia-GO
CEP: 74055-140 / Telefone: (62) 3269-3348



Conexão Propaganda e Editora
Rua nº 227-A, Esq. com R. 252, Qd.36, Lt.11/22
Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás / Brasil
Telefone: (62) 3202-4090 - Email: comercial@conexaopro.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira Militar de Ciências

Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar.

EDITOR CHEFE

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral

Diretor Acadêmico da Faculdade da Polícia Militar

EDITORES ADJUNTOS

Prof. Dr. Sérgio Henrique Nascente Costa

Prof. Dr. Rogério José de Almeida

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

(Universidade Federal de Goiás – UFG)

Prof. Dr. Maurício Yonamine

(Universidade de São Paulo – USP)

Prof. Dr. Rhonan Ferreira da Silva

(Universidade Federal de Goiás – UFG)

Prof. Dr. Stephan Pflugmacher Lima

(Faculty of Biological and Environmental Science – Finlandia)

Prof. Dr. Tiago Severo Peixe

(Universidade Estadual de Londrina – UEL)

Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel

(Pontifícia universidade Católica de Goiás – PUC Goiás)

Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva

(Universidade de Caxias do Sul)

Profa. Dra. Jéssica Cristina dos Santos

(Radboud University – Holanda)

EDITORES ASSOCIADOS

Ten. Cel. Cléber Aparecido Santos

Ten. Cel. Ubiratan Reges de Jesus Junior

Ten. Cel. Maria Bárbara Franco Gomes

Cap. Eline Rozária Ferreira Barbosa

Profa. Dra. Alessandra Marques Cardoso

Profa. Ms. Ana Cláudia Jaime Paiva

Prof. Dr. Antônio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Prof. Dr. Clayson Moura Gomes

Prof. Dr. Frank Sousa Castro

Prof. Dr. Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho

Prof. Dr. Ivan Silveira de Avelar

Profa. Ms. Paulie Marcelly Ribeiro dos Santos Carvalho

Prof. Ms. Pedro Henrique Alves

Prof. Dr. Roberpaulo Anacleto Neves

Profa. Dra. Suzy Darlen Soares de Almeida

Profa. Dra. Úrsula Nunes Rauecker

Profa. Dra. Vania Cristina Rodríguez Salazar

A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza do sistema de revisão por pares (peer review) dos manuscritos submetidos para publicação. Todos os manuscritos submetidos passam por uma avaliação inicial do Editor Chefe ou Adjunto no que se refere à formatação, língua e regras da revista. Em um segundo momento o artigo é enviado a dois pareceristas ad hoc específicos da área do artigo para avaliação, comentários, sugestões, adequações, dando o seu parecer sobre a aceitabilidade do artigo. Essa etapa tem uma duração máxima de 15 dias. Os pareceristas submetem as avaliações no sistema da revista. Em seguida o Editor Chefe ou Adjunto fará a devolutiva do parecer ao autor de correspondência do manuscrito, para as devidas adequações, aprovação ou recusa do manuscrito. No caso de adequações ou correções, os autores terão, no máximo, quinze dias para a devolução ao Editor Chefe ou Adjunto, por meio do sistema da revista.

O processo se repete com o Editor Chefe ou Adjunto que deverá conferir se foram atendidas as sugestões e adequações junto com os pareceristas ad hoc, em um prazo de até cinco dias. Cumprida essa fase, o Editor Chefe ou Adjunto é comunicado via parecer e esse comunicará o autor de correspondência. Os manuscritos são aceitos levando-se em consideração a originalidade, relevância e a contribuição científica de acordo com a abrangência e escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências.

INSTRUÇÃO AOS AUTORES

Antes da submissão de um manuscrito os autores devem se inteirar do escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências, suas características, processo de revisão e políticas editoriais. Os autores devem estar cientes e ter a certeza que o manuscrito não foi publicado anteriormente e que não está em fase de avaliação por outro periódico. No ato da submissão os autores assumem a responsabilidade por não estarem usando dados falsos ou copiados (plagios). A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza de métodos eletrônicos para identificação de similaridade que, se detectado, será devolvido imediatamente aos autores. Todos os manuscritos, ao serem submetidos, deverão apresentar obrigatoriamente a seguinte documentação:

Autoria: Cada pessoa consignada como autor deve ter participado efetivamente do trabalho e assumir a responsabilidade pública pela parte do artigo com a qual contribuiu e o documento submetido deve ter sido cuidadosamente lido por todos os autores, que devem concordar com o seu conteúdo. Esses aspectos devem fazer parte de uma declaração de responsabilidade pela autoria.

Direitos autorais: Os autores devem assinar o documento de transferência de direitos autorais à Revista Brasileira Militar de Ciências.

Conflito de interesses: Devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho, tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em suas concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.

Aspectos éticos: Todos os manuscritos que lidem com qualquer tipo de participação humana devem estar devidamente documentados de todo o processo de avaliação por um Comitê de Ética em Pesquisa, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), seguindo as Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado, bem como o(s) nome(s) do(s) Comitê(s) de Ética e o(s) número(s) do(s) parecer(es).

No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Material e Métodos que foram seguidas as normas contidas no Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br), e deverão estar de acordo com a Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca), e com avaliação de uma Comissão de Ética no Uso de Animais. Deverão ainda contemplar, ainda, a Declaração dos Direitos do Homem e do Animais.

Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

1) Primeira Página

- Título do artigo em português e inglês, que deverá ser conciso, porém informativo;
- Nome completo de cada autor, sem abreviações;
- Afiliação institucional (nome completo da instituição a que está afiliado);
- Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

2) Idiomas

Serão aceitos artigos em Português e Inglês. No caso da língua inglesa o manuscrito deverá ser traduzido por um especialista ou empresa com certificação nesse tipo de serviço. A editoria da Revista Brasileira Militar de Ciências não faz correções da língua inglesa.

3) Resumo e Abstract

Deve haver uma versão do Resumo em Português e um abstract em inglês com, no máximo, 300 palavras. Ambas as versões devem ter o mesmo conteúdo. O resumo expressará o assunto tratado, ressaltando, em seguida, os objetivos, os métodos, os resultados e as conclusões. Devem acompanhar resumo e abstract entre três e seis palavras-chaves e keywords provenientes do DeCS, separadas por ponto e vírgula.

4) Tipos de trabalhos aceitos

a) Artigo Original: Deve conter Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se houver), Referências. O trabalho deverá ter no máximo 5.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, quadros, tabelas e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até cinco e conter até 30 referências. Caso seja necessário, Resultados e Discussão podem aparecer conjuntamente em um mesmo título.

b) Artigo de Revisão: Revisões (integrativa, sistemática e metanálise) abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até o número de cinco e no máximo 60 referências;

FORMATAÇÃO GERAL

1) Formato: O trabalho deve ser apresentado em formato A4 (21 x 29,7 cm) utilizando-se WORD para Windows. A fonte a ser utilizada é Times New Roman, tamanho 12 para o texto e 11 para legendas de figuras e tabelas. Os pés de tabelas o tamanho da fonte deverá ser 10. Todos os capítulos primários e secundários do manuscrito devem ser tamanho 12 com a primeira letra maiúscula e negrito.

2) Margens: As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2,5 cm. Layout de cabeçalho de 1,25 cm e de rodapé 2,5 cm.

3) Espaçamento: Todo o texto deve ser digitado com espaço 1,5 e justificado. As legendas das ilustrações e tabelas devem ser digitadas em espaço simples, justificado. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por espaço 1,5 e justificado, sem recuo da segunda linha e formatação do parágrafo de 6 pontos após.

4) Paginação: Todas as folhas do trabalho devem ter a numeração começando a partir da primeira folha de parte textual (Introdução), em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, tamanho 11.

5) Abreviaturas e Siglas: Quando aparece pela primeira vez no texto, a forma completa do nome precede a sigla, colocada entre parênteses. Exemplo: Faculdade da Polícia Militar (FPM). **6) Quadros, figuras, tabelas e gráficos:** Devem ser inseridos no corpo do texto com antecedência chamada textual.

7) Citações: Devem seguir a formatação Vancouver. As referências devem ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Identificar as referências no texto, nos quadros e nas legendas com algarismos arábicos sobrescritos. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 6-14).

8) Agradecimentos: São opcionais e, quando presentes, devem aparecer antes das referências bibliográficas.

9) Fonte de financiamento: De acordo com a Portaria n. 206 de 4 de setembro de 2018, todos os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES deverão, obrigatoriamente, fazer referência ao apoio recebido. A Revista Brasileira Militar de Ciências amplia essa obrigatoriedade para todo e qualquer instituição que tenha financiado a pesquisa a ser publicada na revista.

10) Referências: A listagem das referências bibliográficas segue a formatação de texto indicada, por número em estilo Vancouver.

Declaração de Direito Autoral

A submissão de originais para a Revista Brasileira Militar de Ciências implica na transferência, pelos autores, dos direitos de publicação digital. Os autores somente poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações indicando claramente a Revista Brasileira Militar de Ciências como o meio da publicação original. Em virtude de ser uma revista de acesso aberto, permite-se o uso gratuito dos artigos em aplicações educacionais, científicas, não comerciais, desde que citada a fonte (por favor, veja a Licença Creative Commons no rodapé desta página)

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial

SUELEN CONSOLI BRAGA VASCONCELOS, FLÁVIA MARTINS NASCENTE, CLÁUDIA MARIA DUQUE DE SOUZA,
HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO

08

Fenilcetonúria: dieta restritiva e carência nutricional

LUCAS CÂNDIDO GONÇALVES, RAPHAEL LADISLAU DE ALCÂNTARA, MILTON CAMPESI JÚNIOR, XISTO SENA PASSOS,
ANTONIO MÁRCIO TEODORO CORDEIRO SILVA, ARISNEIDE KASUE IKEDA REDE

16

Preditores psicossociais da função sexual em mulheres em idade fértil atendidas em serviço de ginecologia

LARA SILVA PAIXÃO, MALU MENEZES GOMIDES, GABRIELA CUNHA FIALHO CANTARELLI BASTOS, ALESSANDRA
ARANTES DA SILVA CAMPOS, ANTONIO MÁRCIO TEODORO CORDEIRO SILVA, ROGÉRIO JOSÉ DE ALMEIDA

22

Neuroinflamação na doença de Alzheimer

ANNELISA PIMENTEL REZENDE MACHADO, IZABELLA OLIVEIRA CARVALHO, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO

30

Otimização da extração assistida por ultrassom de compostos fenólicos totais e flavonoides a partir dos frutos de acerola (*Malpighia sp.*)

BLENDA SAAD LIMA DA COSTA, JANNE LOURRANY CORREIA DA COSTA VIEIRA, ALESSANDRA MARQUES CARDOSO,
LEONARDO LUIZ BORGES

39

O trabalho com produção textual no ensino médio sob o olhar da linguística do texto e da pesquisa-ação

PATRICIA DOS SANTOS, VAIMA REGINA ALVES MOTTA

47

Associação entre obesidade e câncer gástrico

AMANDA CONCEIÇÃO LOPES, LORRAINE VIEIRA CRUZ, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO

55

Atividade militar e a ciência

A Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC) é um periódico quadrimestral de publicação técnico-científica, de Revisão Duplo-Cega por Pares (Double Blind Peer Review) da Faculdade da Polícia Militar (FPM), em meio eletrônico, que tem como a sua base fundamental a publicação de estudos interdisciplinares em todas as grandes áreas do conhecimento, em parceria com o Grupo de Epidemiologia e Pesquisa (GEP) do Comando de Saúde da Polícia Militar do Estado de Goiás. O objetivo principal é divulgar estudos que contribuam com a disseminação do conhecimento nas áreas de Ciências Militares e Tecnológicas, Ciências Humanas, Jurídicas e Sociais, Ciências da Saúde, Ciências Biológicas e do Meio Ambiente. A RBMC recebe submissões em suas seções: Artigos originais provenientes de pesquisas (quantitativas e/ou qualitativas) e artigos de revisão (integrativa, sistemática e metanálise). A RBMC estimula a publicação de trabalhos provenientes de variadas fontes, sendo aberta a contribuições nacionais e internacionais. Está devidamente cadastrada com o número internacional ISSN (2447-9071) que normatiza as publicações seriadas. A RBMC não cobra nenhuma taxa dos autores para submeterem ou publicarem seus artigos. O acesso ao conteúdo publicado é gratuito e livre.



TEN. CEL. CLEBER APARECIDO SANTOS

DIRETOR GERAL DA FACULDADE DA POLÍCIA MILITAR



CEL. WALDEMAR NAVES DO AMARAL

EDITOR-CHEFE DA REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial

The use of hyaluronic acid in facial rejuvenation

Suelen Consoli Braga Vasconcelos¹, Flávia Martins Nascente^{1,2} Cláudia Maria Duque de Souza¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,3}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

² Faculdade da Polícia Militar – FPM

³ Universidade Estadual de Goiás – UEG

Resumo

O ácido hialurônico (AH) é um dos preenchedores dérmicos temporários mais usados na correção de rítes, linhas e sulcos faciais por ser seguro e eficaz. Este ácido é natural no organismo humano e dentre as suas funções destaca-se a manutenção do volume, sustentação, hidratação e elasticidade da pele. Múltiplos preenchedores dérmicos estão disponíveis variando em relação às características físicas e químicas, o que influi em seus efeitos. O conhecimento do profissional sobre a anatomofisiologia da pele, assim como as características e propriedades reológicas dos AH, bem como a escolha adequada do produto para a região em que será aplicado e a experiência na aplicação são de suma importância para a obtenção de um resultado natural e duradouro. Os objetivos deste estudo foram apresentar as principais vantagens do uso do AH como preenchedor dérmico, suas indicações, contraindicações, reações adversas e possíveis complicações no tratamento para o rejuvenescimento facial humano. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica narrativa. Foram consultadas as bases de dados virtuais PubMed/MEDLINE e Portal Periódicos Capes. Estudos demonstraram que a aplicação inadequada do AH em planos teciduais incorretos é crítico na indução de reações adversas, devido à distensão dos tecidos e ao trauma. Observou-se que reação inflamatória transitória, leve ou moderada e equimoses podem ocorrer alguns dias após o procedimento. Estudos revelam que bons resultados do preenchimento dérmico facial se mantêm por um período variável de 6 a 18 meses. Os procedimentos são rápidos, ambulatoriais, sem necessidades de testes ou afastamentos de atividades diárias, com reações adversas mínimas e complicações raras. Avaliação cuidadosa do paciente, planejamento terapêutico adequado e técnica apurada são fundamentais para alcançar os melhores resultados com o tratamento.

Palavras-Chave: Ácido hialurônico, Preenchimento facial, Reações adversas, Rejuvenescimento cutâneo.

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is one of the most commonly used temporary skin fillers for the correction of ridges, lines and facial furrows as it is safe and effective. This acid is natural in the human body and among its functions it is important to maintain the volume, support, hydration and elasticity of the skin. Multiple dermal fillers are available varying in relation to physical and chemical characteristics, which influences their effects. The knowledge of the professional about the anatomical physiology of the skin, as well as the characteristics and rheological properties of the AH, as well as the appropriate choice of the product for the region in which it will be applied and the experience in the application are of paramount importance in order to obtain a natural result and long-lasting. The objective of this study was to highlight the main advantages of AH, its indications, contraindications, adverse reactions and possible complications in the treatment for human facial rejuvenation. This is a study of narrative bibliographic review. The PubMed / MEDLINE and Capes virtual databases were consulted. Studies have shown that the inappropriate application of HA in incorrect tissue plans is critical in inducing adverse reactions, due to the distention of tissues and trauma. Transient, mild or moderate inflammatory reaction and bruising may occur a few days after the procedure. Studies show that good facial

Contato para correspondência:

Hermínio Maurício da Rocha
Sobrinho

E-mail:

herminio.sobrinho@gmail.com

Conflito de interesse:

Não

Financiamento:

Recursos próprios

Recebido:

30/12/2019

Aprovado:

30/01/2020



dermal filling results are maintained for a variable period of 6 to 18 months. The procedures are rapid, outpatient, with no testing requirements or withdrawals from daily activities, with minimal adverse reactions and rare complications. Careful patient assessment, adequate therapeutic planning and accurate technique are essential to achieve the best results with treatment.

Keywords: Hyaluronic acid, Facial filling, Adverse reactions, Skin rejuvenation.

Introdução

A beleza é um conjunto de características que são agradáveis aos olhos e que são capazes de encantar o observador. O conceito de beleza é variável de acordo com a cultura e opinião pessoal; no entanto, rostos proporcionais, simétricos e bem marcados, parecem ser mais atrativos¹.

O envelhecimento é um processo biológico e constante, que é causado por fatores intrínsecos ou extrínsecos. O envelhecimento intrínseco é o processo natural e inevitável com o passar dos anos, o extrínseco acontece precocemente por exposição do organismo a fatores ambientais².

Durante o envelhecimento humano há alterações bioquímicas e estruturais das fibras de colágeno, reduzindo a síntese e aumentando a degradação, como consequência ocorre alteração do volume facial, perda de elasticidade, rítmides, sulcos e marcas de expressões³.

O preenchimento cutâneo tem a função de amenizar sinais do envelhecimento promovendo rejuvenescimento facial. O preenchimento ideal deve ser seguro e eficaz, biocompatível, não alergênico, não carcinogênico, reprodutível, estável, de fácil aplicação, tendo um bom custo/benefício e de fácil remoção. Diante desses quesitos o ácido hialurônico (AH) é o que mais se aproxima do ideal⁴. O AH é utilizado para preenchimento de rugas, cicatrizes, aumento de volume labial, sulco nasojugal e remodelamento do contorno facial⁵.

Algumas reações transitórias relacionadas ao preenchimento dérmico podem ocorrer, como dor, edema, prurido, vermelhidão. As complicações não são frequentes e incluem necrose tecidual, edema persistente, granulomas e cegueira, podendo ser tratadas com injeção local da enzima hialuronidase⁶. O AH é contraindicado em áreas cutâneas com doenças ativas, lesionadas ou inflamadas⁷.

Diante da importância e vantagens do uso do AH no rejuvenescimento facial, o presente trabalho tem por objetivo abordar as suas vantagens, indicações, contraindicações, reações adversas e complicações no tratamento para o rejuvenescimento facial humano.

Métodos

O presente trabalho constitui uma revisão bibliográfica narrativa, pautando-se na busca de estudos pesquisados em fontes credíveis de informação científica utilizando-se as bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE (US National Library of Medicine) e Portal Periódicos Capes. Foram pesquisados artigos em língua portuguesa e inglesa publicados no período de 2007 a 2019. Os descritores utilizados na busca foram: Facial Fill, Hyaluronic Acid, Rheology, Skin Aging and Skin Rejuvenation. Durante a pesquisa bibliográfica foram encontrados 87 artigos, deste total, foram selecionados 34 trabalhos que apresentaram texto completo disponível na base de dados virtual, aqueles cujos conteúdos contribuíram para o cumprimento dos objetivos e da relevância deste estudo. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos publicados antes do ano de 2007, bem como aqueles que não apresentavam o texto disponível na íntegra e conteúdos não relacionados aos objetivos deste estudo.

Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico realizado com o objetivo de apresentar as principais vantagens do uso do ácido hialurônico (AH) como preenchedor dérmico em tratamentos estéticos de rejuvenescimento facial ressalta a sua função de amenizar sinais do envelhecimento cutâneo facial, de forma segura e eficaz, harmonizando rugas, cicatrizes, sulcos, linhas de expressão e no remodelamento do contorno facial^{4,5}. Os principais aspectos gerais referentes uso do AH em procedimentos estéticos de rejuvenescimento facial, suas indicações, contraindicações, possíveis reações adversas e complicações serão abordadas a seguir.

Aspectos Gerais sobre o Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é uma glicosaminoglicano composto de unidades alternadas e repetitivas de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina com propriedades hidrofílicas, as quais provocam aumento do volume tecidual⁸. Algumas formulações apresentam capacidade de retenção de

aproximadamente 6 litros de água para cada 1 grama de AH o que caracteriza a hidratação intensa, tensão e integridade do tecido⁹.

O AH é abundante na matriz extracelular da derme e epiderme, sendo sintetizado principalmente pelos fibroblastos a partir da ação enzima na membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase) e pelos queratinócitos da epiderme⁵. A consistência do AH é gelatinosa, possuindo uma alta viscoelasticidade devido a sua característica molecular¹⁰. O AH imobiliza a água no tecido, alterando o volume dérmico e a viscoelasticidade da matriz extracelular¹¹.

O AH sintético foi desenvolvido em 1989 por Endre Balazs, possuindo biocompatibilidade e ausência de imunogenicidade, porém a durabilidade do AH era por volta de apenas 24 horas no tecido cutâneo¹². O produto injetado de AH pode apresentar dupla origem: animal, extraído da crista de galo; e não animal (sintética), por um mecanismo de fermentação bacteriana como de cultura de *Streptococcus*, sendo o mais utilizado nos últimos anos¹³.

O AH injetado na pele é metabolizado em dióxido de carbono e água e eliminado pelo fígado¹⁴.

O uso do Ácido Hialurônico em Procedimentos Estéticos

O AH tem sido utilizado para correção de sulcos, rugas, aumento do volume dos lábios, correção de cicatrizes de acne, reposição do volume supra-auricular, correção nasal, volumização por perda de coxins gordurosos proporcionando uma harmonização facial. Atualmente, o melhor resultado na estética para correção de ríides, perda de contorno e reposição do volume facial é obtido com o AH reticulado na forma de gel injetável¹⁴.

O conhecimento detalhado da anatomia facial é importante para minimizar os riscos de injeção intravascular ou intravenosa de AH, assim evitando áreas com grandes vasos sanguíneos com o intuito de prevenir reações inflamatórias, complicações vasculares e formação de nódulos^{15,16}.

Para aplicação do AH precisa levar em consideração o volume, a profundidade e a sua viscosidade, em cada tipo de procedimento estético¹⁷. As principais indicações do seu uso são apresentadas no quadro 1.

Quadro 1: Indicações do uso do Ácido Hialurônico em Procedimentos Estéticos

Sulcos nasojugais
Sulcos nasogenianos
Região periocular

Aumento do volume e contorno labial

Linha de marionete

Região malar

Região mandibular

Região do mento

Região do pescoço

Região das mãos

Cicatrizes

Rinomodelação

Fonte: Bernardes, 20185; Moraes et al. 2017¹⁰.

Características dos Preenchedores Dérmicos com Ácido Hialurônico

Existem diversos fabricantes de preenchedores de AH, variando suas características, tais como concentração total de AH, tamanho das partículas, grau de reticulação, a porcentagem de AH reticulado e a força de extrusão^{18,19}.

Os fabricantes reticulam unidades de AH criando variações entre os produtos, usando 1,4 - butanediol diglicidil éter (BDDE) e divinilsulfona, ambos reagem com os grupos hidroxílicos do AH fornecendo ligações éter quimicamente estáveis, aumentando o tempo de residência no sítio de inserção e o produto formado, sendo mais resistentes ao calor e a degradação enzimática. A reticulação estabiliza a estrutura através das ligações intermoleculares aumentando a meia vida do AH e a firmeza do gel. Apenas o AH reticulado ou AH insolúvel funciona para o preenchimento dérmico, resistindo a degradação e proporcionando maior longevidade na derme²⁰.

Os preenchedores reticulados são classificados em monofásicos ou bifásicos. Os enchimentos monofásicos consistem em um material homogêneo, mistura de AH de alto peso e baixo peso molecular facilitando a sua aplicação, possuindo duas categorias: monodensificados (reticulados uma vez) ou polidensificados (continuamente reticulados). O enchimento bifásico tem partículas heterogêneas e possui uma viscosidade e elasticidade alta²⁰.

O AH não reticulado, não tem efeito volumizador, possui uma duração mais curta, porém tem a capacidade de difundir nos tecidos periféricos, apropriado para hidratação cutânea²¹.

As diferenças entre os produtos do AH estão na viscosidade, no tamanho das partículas, densidade, capacidade de absorção de água, comportamento reológico, estabilidade à degradação enzimática e a capacidade de estimular a produção de componentes da matriz extracelular^{9,21}.

A propriedade reológica do AH é complexa, e as mais im-

portantes são o módulo de viscosidade (que está relacionado com a capacidade de resistir a fase fluida das forças de cisalhamento e/ ou torção em torno de um eixo) e o módulo de elasticidade (caracteriza a firmeza do gel e mede a resistência a deformação durante a injeção). Os preenchedores dérmicos devem ser viscoelásticos que ao ser injetado sob alta pressão através de uma agulha, permaneçam elásticos para fornecer resultados duradouros e resistentes às forças de deformação de cisalhamento em tecidos moles²². Quanto mais elasticidade e viscosidade, maior a resistência às forças dinâmicas associadas aos movimentos dos músculos faciais proporcionando suporte e volumização duradouro, sendo indicado para o sulco nasolabial e linhas de marionetes²⁰.

A coesividade do gel refere-se à capacidade para manter a forma ou a forma sob tensão, que é proporcional ao grau de atração entre as unidades de AH reticuladas. A coesividade aumenta com o grau de ligação cruzada (unidades dissacarídicas ligadas a uma molécula de reticulação) e a concentração de AH²².

O tamanho das partículas e a faixa de distribuição das partículas na composição dos géis de AH, influencia na força de extrusão necessária para a injeção. A injeção de um gel com a partícula maior é mais difícil. O AH altamente viscoelástico também afeta a capacidade de injetar o produto, por isso géis firmes com maior resistência a deformação devem ser dimensionados com partículas menores e ter uma faixa estreita de tamanho de partícula para facilitar a extrusão. Os géis com baixa viscoelasticidade podem ter uma faixa mais ampla de tamanho de partículas²⁰. O tamanho das partículas também influencia na profundidade e degradação do produto. Produtos com partículas maiores duram mais tempo no tecido²².

Uso do Ácido Hialurônico como Preenchedor e Remodelador Cutâneo

O uso do AH se popularizou nos últimos anos por ser biocompatível e razoavelmente durável. O conhecimento detalhado da anatomia facial e o planejamento estético é de suma importância para devolver ao rosto um aspecto jovial, harmonioso e natural. Nenhum preenchedor é ideal para todas as áreas de aplicação na rotina clínica; cada preenchedor possui a profundidade cutânea que deve ser injetado²³.

O nível de reticulação do AH e a profundidade da injeção dependem do local a ser injetado e o efeito desejado. Este efeito se estende desde o preenchimento de rugas superficiais até a remodelação de certas partes do rosto¹³.

Estudos têm demonstrado que existe um efeito indireto do AH injetado na derme, devido à ativação de fibroblastos e produção de colágeno. A duração dos preenchedores de AH

em geral varia de 6 a 18 meses isso depende da concentração, reticulação e profundidade da aplicação^{1,24}. O quadro 2 apresenta as principais vantagens o uso do AH em relação a outros preenchedores dérmicos.

Quadro 2: Principais vantagens do preenchimento dérmico com AH

Biocompatibilidade
Substância absorvível
Baixo risco de alergia
Não é carcinogênico
Estimula a síntese do colágeno
Restaura a hidratação profunda da pele
Baixa imunogenicidade
Muitos dados publicados sobre seu uso na prática clínica
Procedimento quase indolor
Resultado imediato e duradouro
Aplicação do produto pode ser revertida através do uso da hialuronidase

Fonte: Monteiro 2010⁷; Maia e Salvi 2018⁸; Moraes et al. 2017¹⁰.

Diversas empresas comercializam legalmente o produto, cabe ao profissional fazer escolhas personalizadas para cada paciente, com base nas propriedades químicas do AH, na segurança, determinação adequada do volume a ser injetado, profundidade, a viscosidade, compatibilidade biológica, a forma de obtenção do produto e o custo para o paciente²⁵.

As principais recomendações e indicações da aplicação do AH em diferentes regiões corporais durante os procedimentos estéticos são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Recomendações e indicações para aplicação do AH em diferentes regiões corporais

Região de Preenchimento	Características do AH	Classificação da região	Indicações	Referências
Frontal / Glabella	Coesividade baixa/moderada; e moderada/elevada resistência a deformação. Injetado profundamente.	Região com forças de compressão baixas a moderadas; força de cisalhamento moderada a forte	Linhas estáticas residuais; Reposição de volume. Tratar primeiramente com neuro-modulador; Área mais propensa a necrose da pele.	26,27

Periocular	AH tem que possuir uma baixa coesividade e baixa resistência a deformação. Injetado profundamente.	Área com pouca força de compressão.	Correção de olheiras, elasticidade do tecido e / ou ptose das pálpebras.	15,26
Temporal	AH com a coesividade forte e alta resistência de deformação. Injeções subcutâneas.	Região com força de compressão alta; força de cisalhamento baixa.	Restaurar a perda de volume temporal.	15,26
Terço médio da face Terço médio da face	AH deve possuir alta coesividade; moderada a elevada resistência a deformação. Aplicação subdérmica	Região com força de cisalhamento laterais são baixas; Força de compressão moderada a alta.	Restauração do volume malar.	15,26
Correção do compartimento de coxins gordurosos.	AH deve possuir uma baixa a moderada resistência à deformação.	Compressão e força de corte nesse compartimento é baixa.	Perda dos coxins gordurosos.	15,26
Nariz-Rinomodelação	AH deve ter uma baixa/moderada coesividade e resistência a deformação.	Força de compressão moderada.	Indicado para pequenas imperfeições e deformidade.	8,26
Linha da mandíbula	AH deve possuir coesividade e resistência a deformação alta	Zona com força de compressão e força de cisalhamento moderada.	Correção do contorno da mandíbula.	15,26
Queixo	AH deve ter alta coesividade e elevada resistência à deformação	Região com força de compressão elevada; e baixo corte.	Projeção desta região.	26,28
Perioral	AH deve possuir baixa/moderada coesividade; Resistência ao cisalhamento moderada. Injeção intradérmica.	Área com baixa compressão; força de cisalhamento moderada.	Linhas finas ou sulcos.	15,26
Lábios	AH com uma coesividade e resistência a deformação suave.	Lábios vermelhos: área com alta compressão e baixa força de cisalhamento	Restaurar ou acentuar as curvas naturais dos lábios; Correção de ritides.	13,15

Eficácia do Uso do Ácido Hialurônico como Preenchedor Dérmico

Atualmente os produtos preenchedores de AH são bastante seguros e moldáveis, produzindo resultados imediatos e duradouros, entretanto não permanentes. O procedimento

pode ser revertido com uso da hialuronidase se destacando em relação as outras substâncias preenchedoras⁹.

Um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, durante 32 meses, de outubro de 2012 a maio de 2015, envolvendo 280 pacientes de uma clínica dermatológica, sendo 80 do sexo feminino e 100 do sexo masculino, com idades variando de 15 a 88 anos, sendo 248 de origem caucasiana, 20 negroide e 12 oriental, foram submetidos ao preenchimento nasal, utilizando o AH da Juvederm Volift®. O estudo demonstrou ser seguro e eficaz, com bons resultados estéticos rápidos, sendo alternativa à rinoplastia, apresentando poucos eventos adversos (eritema) e satisfação elevada dos pacientes. A duração dos resultados variou de paciente para paciente, mas em geral persistiram por mais de 12 meses, em alguns pacientes se manteve inalterado após 18 meses da aplicação⁸.

Um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, não controlado realizado por Talarico e colaboradores (2010)²⁹, utilizando o AH da Perfectha® Derm, em 87 mulheres saudáveis, com idade entre 39 e 49 anos, realizou o preenchimento de sulcos nasolabiais e volume dos lábios em mulheres adultas. A avaliação da eficácia foi realizada através das escalas de melhora estética global (Global Aesthetic Improvement Scale-GAIS), e a segurança foi avaliada através dos eventos adversos. Uma semana após a aplicação houve uma melhora de 89% no aspecto da área tratada, ocorreram reações inflamatórias, transitórias, leve ou moderada e equimoses em 15% das pacientes. O AH mostrou-se seguro e eficaz, com reações imediatas previsíveis e leves.

Um estudo de revisão sistemática feito por Cohen e colaboradores³⁰(2013), com base em cinquenta e três relatos clínicos publicados, no total de 4.605 pacientes, concluíram que o AH é um preenchedor eficaz e seguro, com usos clínicos variados, destacando-se que o total de complicações decorrentes do uso do AH, como preenchedor facial dérmico, relatadas nestes estudos foi inferior a 1%.

Outro estudo de seguimento clínico aberto, multicêntrico, prospectivo, pós-comercialização, realizado em sete locais na Alemanha e na Dinamarca, realizado com 108 pacientes, sendo 102 mulheres e 6 homens, com o objetivo de avaliar a segurança e o desempenho dos preenchedores de AH com lidocaína, confirmou a segurança e o desempenho do AH, promovendo melhorias estéticas relacionadas a rítides, perda de volume facial e/ou plenitude labial. Os próprios pacientes relataram alto nível de satisfação com os resultados estéticos e baixo nível de desconforto durante os procedimentos³¹.

Uma revisão sistemática analisou vinte e dois estudos clínicos com AH para aumento do volume labial, e concluíram que os preenchedores dérmicos de AH são eficazes e seguros,

ressaltando-se que a maioria dos indivíduos participantes dos estudos ficaram satisfeitos com a duração dos resultados e com sua aparência, não apresentaram reações adversas ao procedimento e nem complicações³².

Contraindicações

O produto não pode ser usado em pessoas com hipersensibilidade conhecida a estreptococos ou bactérias Gram-positivas, ou em pacientes com hipersensibilidade à lidocaína para produtos que contenha o mesmo. AH composto por crista de galo é contraindicado a pacientes que tenha hipersensibilidade conhecida a proteínas de aves. Não deve ser aplicado em áreas que tenham alguma afecção cutânea, inflamações ou feridas; e em áreas com implantes permanentes. É contraindicado para mulheres grávidas e que estejam amamentando¹⁰.

Recomendações para o Preenchimento Dérmico

Na tentativa de amenizar ou eliminar as complicações associadas com a ponta cortante da tradicional agulha hipodérmica, foram desenvolvidas as microcânulas para injetar preenchedores. As microcânulas apresentam ponta romba e abertura lateral próximo à ponta, apresentam variações finas e flexíveis, diminuindo o trauma nos tecidos³³.

Lazzeri et al.³⁴ destacam importantes recomendações gerais para o uso preenchedores dérmicos:

- Usar a microcânula em áreas de maior chance de dano arterial, mover com suavidade para evitar laceração e estimular a vasoconstrição temporária dos vasos.
- Escolher agulhas/microcânulas de menor calibre, mesmo que a pressão inicial ao injetar o produto seja maior, favorecendo uma velocidade mais baixa de injeção, diminuindo o risco a oclusão vascular ou bloqueio do fluxo periférico.
- Aspirar antes de injetar o produto para verificar se agulha não está em uma artéria ou veia.
- Injetar pequenos volumes por vez, diminuindo o tamanho do êmbolo. Evitar a injeção de grandes volumes em planos menos distensíveis.

Reações Adversas e Complicações

No Brasil, o número de procedimentos estéticos utilizando-se os preenchedores dérmicos aumentou nos últimos anos. Embora preenchimentos faciais tenham perfil de segurança muito favorável, na última década, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration recebeu 930 notificações de efeitos adversos pós-comercialização, 823 classificados como graves³⁵.

As principais reações adversas causadas pelo preenchimento com AH estão são apresentadas no quadro 3.

Quadro 3: Principais reações adversas da aplicação do Ácido Hialurônico

Inflamação local
Hiperemia
Sensibilidade
Hematomas
Eritemas transitórios
Edema localizado
Efeito "Tyndall" (uma coloração azulada no local da aplicação)
Formação de granulomas como efeito colateral tardio

Fonte: Crocco et al. 2012¹⁴; Parada et al. 2016³⁵.

As complicações vasculares são raras, e a necrose pode ser causada por oclusão ou trauma vascular; é mais propício a ocorrer na região nasolabial (artéria angular) e na glabella (supratroclear)³⁵. Em casos de reações locais precoces após o preenchimento dérmico com AH (inflamação local, hiperemia, sensibilidade e hematomas) tem sido recomendado como tratamento a aplicação de gelo (crioterapia), fototerapia (LED e Laser de 1.064 nm), o uso de anti-histamínicos e prednisona orais, por curto período de tempo. Em reações de início tardio, após o procedimento, como a formação de nódulos cutâneos tem sido descrito o uso da aplicação da enzima hialuronidase na região, a qual degrada o AH^{35,36,37}.

As complicações também podem ser decorrentes de inexperiência do aplicador, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto, considerando suas diferentes origens, formulações e concentrações^{14,35}. No Brasil, os procedimentos estéticos de preenchimento dérmico facial (Harmonização Facial), normalmente, são realizados por profissionais da área da saúde especializados em procedimentos estéticos invasivos, tais como médicos dermatologistas, biomédicos, odontólogos e farmacêuticos.

Conclusão

O AH é um dos preenchedores dérmicos temporários mais usados na correção de rídes, linhas e sulcos faciais por ser seguro e eficaz. Este ácido é natural no organismo humano e dentre as suas funções destaca-se a manutenção do volume, da sustentação, da hidratação e da elasticidade da pele. Múltiplos preenchedores dérmicos estão disponíveis variando em relação às características físicas e químicas, o que influi em seus efeitos. O conhecimento sobre as propriedades reológicas dos AH e suas características físico-químicas é essencial para

escolha do produto que será aplicado em diferentes regiões para proporcionar resultados mais naturais e duradouros.

O AH deve ser selecionado com base na localização anatômica, características do produto para a região a ser aplicada e as necessidades individuais de cada paciente. É de suma importância o treinamento e experiência do profissional, o seu conhecimento sobre as propriedades reológicas do AH e a escolha adequada do produto para se obter um bom resultado, pois cada região da face é sujeita a forças mecânicas específicas. Reação inflamatória transitória, leve ou moderada e equimoses podem ocorrer alguns dias após o procedimento. Estudos revelam que bons resultados do preenchimento dérmico facial se mantêm por um período variável de 6 a 18 meses, dependendo da profundidade do preenchimento.

A maior parte dos estudos analisados demonstraram que o AH é eficaz e seguro para a correção dos sulcos, ríndes e melhora do contorno e volume de diferentes regiões faciais em mulheres adultas, com reações imediatas previsíveis e leves e com possibilidade de manutenção dos resultados até 180 dias após a aplicação. O AH tem se tornado cada vez mais seguro e suas complicações na atualidade estão relacionadas principalmente à técnica de aplicação inadequada.

Avaliação cuidadosa do paciente, planejamento terapêutico adequado e técnica apurada são fundamentais para alcançar os melhores resultados com o tratamento. É de extrema importância que o profissional executor do procedimento de preenchimento esteja preparado para prontamente avaliar e lidar com possíveis efeitos adversos.

Referências

1. Coimbra DDA, Oliveira BS. Lifting supra-auricular com uso de preenchedores: nova técnica. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2016;8(4):328-335.
2. Fabi S, Pavicic T, Braz A, Green JB, Seo K, Longghem JA. Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:423-429.
3. Haddad A, et al. Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017;9(1):60-71.
4. Garbugio AF; Ferrari GF. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. *UNINGÁ Review*. 2010;2(4):25-36.
5. Bernardes IN, Coli BA, Machado MG, et al. Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. *Saúde em Foco*. 2018; 10:603-612.
6. Agostini MM, Jalil SMA. O uso do ácido hialurônico para rejuvenescimento da pele. *Conexão Eletrônica – Três Lagoas*, MS. 2018;15(1): 617-623.
7. Monteiro E. Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico. Copyright Moreira Jr. Editora. 2010;67(8):299-303.
8. Coimbra DDA, Oliveira BS, Uribe NC. Preenchimento nasal com novo ácido hialurônico: série de 280 casos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2015;7(4):320-326.
9. Maia IEF, Salvi JO. O uso do Ácido Hialurônico na Harmonização Facial: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. 2018;23(2):135-139.
10. Moraes BR, Bonami JA, Romualdo L, et al. Ácido hialurônico dentro da área estética e Cosmética. *Saúde em Foco*. 2017; 9:552-562.
11. Garbugio AF, Ferrari GF. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. *Revista UNINGÁ Review*, Paraná. 2010;2(4):25-36.
12. Ferreira NR, Capobianco MP. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. *Revista Científica UNILAGO*. 2016;1(1):1-10.
13. Bui P, Guiraud P, Lepage C. Apport de la volumétrie au rajeunissement facial. Partie 2: produits de comblement. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017; 62(5):550-559.
14. Crocco EI, Alves RO, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2012;4(3):259-263.
15. Gutowski KA. Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. *Clin Plastic Surg*. 2016; 43(3):489-496.
16. Shamban AT, Lupo MP, et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked. *Aesthet Surg J*. 2015;35(5):589– 99.
17. Santoni MTS. Uso de Ácido Hialurônico Injetável na Estética Facial: Uma Revisão da Literatura. *Especialização em Estética e Saúde – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ*, 2018.
18. Edsman K, Nord LI, Ohrlund A, Larkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2012;38(7):1170–1179.
19. Bertucci V, Lynde CB. Current Concepts in the Use of Small-Particle Hyaluronic Acid. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(5):132-138.
20. Attenello NH, Mass CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg*. 2015;31(1):29-34.
21. Youn CS, Hong JY, Park KY, Kim BJ, Kim MN. A review of hydrolifting: A new modality for skin rejuvenation.

- J Cosmet Laser Therapy. 2017;20(1): 28-33.
22. Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, et al. Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. *Dermatol Surg*. 2018;44(1):19-31.
 23. Bass LS. Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation. *Facial Plast Surg Clin*. 2015;23(4):479-488.
 24. Radaelli A, Limardo P. "Minimally invasive procedures for nasal aesthetics". *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5(2):115-120.
 25. Salles AG, Remigio AFN, Zacchi VBL, et al. Avaliação clínica e da espessura cutânea um ano após preenchimento de ácido hialurônico. *Bras. Cir. Plást*. 2011;26(1): 66-69.
 26. Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: Topographical specificities. *Wiley Periodical, J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):736-743.
 27. Almeida ART, Sampaio GAA. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização – Parte 1. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2016;8(2):148-153.
 28. Moradi A, Watson J. Current Concepts in Filler Injection. *Facial Plast Surg Clin*. 2015;23(4):489-494.
 29. Talarico S, et al. Avaliação da segurança e eficácia de novo preenchedor à base de ácido hialurônico no tratamento de sulcos nasolabiais e contorno dos lábios. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(2):83-86.
 30. Cohen JL, et al. Systematic review of clinical trials of small- and large- gel- particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(2):205-231.
 31. Kuhne U, Esmann J, Heimbueh DV, et al. Safety and performance of cohesive polydensified matrix hyaluronic acid fillers with lidocaine in the clinical setting – an open-label, multicenter study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:373-381.
 32. Stojanovic L, Majdic N. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: a systematic review of clinical studies. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;1:1-8.
 33. Antônio CR, Antônio JR, Coura MGG, et al. Microcânulas em dermatologia: especificações. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2015;7(3):241-244.
 34. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, Nardi M, Pantaloni M, Lazzeri S. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(4):995-1012.
 35. Parada MB, Cazerta C, Afonso JPJM, Nascimento DIS. Manejo e complicações de preenchedores dérmicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(4):342-51.
 36. Winslow CP. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009;25(2):124-8.
 37. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, Suh IS. Treatment algorithm of complications after filler injection: based on wound healing process. *J Korean Med Sci*. 2014;29 Suppl 3:S176-182.

Fenilcetonúria: dieta restritiva e carência nutricional

Phenylketonuria: restrictive diet and nutritional deficiency

Lucas Cândido Gonçalves¹, Raphael Ladislau de Alcântara¹, Milton Camplesi Júnior¹, Xisto Sena Passos¹, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva^{2,3} Arisneide Kasue Ikeda Rede¹

¹ Universidade Paulista – UNIP

² Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

³ Faculdade da Polícia Militar – FPM

Resumo

A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva e indivíduos portadores de tal doença apresentam carência nutricional devido a dieta restritiva. O trabalho teve por objetivo, apontar as principais carências nutricionais em portadores de fenilcetonúria aderentes a dieta restritiva e verificar se há relação com o estresse oxidativo. Trata-se de revisão da literatura de aspecto descritivo, onde por meio dos descritores foram a priori selecionadas referências, que, após a leitura resultou em 27 utilizadas neste trabalho. Foram extraídos dados de 11 artigos referentes às seguintes comparações séricas entre fenilcetonúricos e indivíduos sadios: selênio, L-carnitina, coenzima Q10 e glutatona peroxidase (GPx). Dados de artigos referentes ao selênio, demonstraram diminuição em fenilcetonúricos, da mesma forma com L-carnitina e GPx, os quais em todos estudos houve redução sérica. Apenas a coenzima Q10 demonstrou uma divergência, com maior média em fenilcetonúricos aderentes a dieta. A exclusão de alimentos ricos em fenilalanina tem como consequência a carência nutricional, reduzindo a capacidade antioxidante, evidenciando a importância da adição destes nutrientes nas fórmulas alimentares de fenilcetonúricos ou a suplementação como tratamento coadjuvante à dieta restritiva.

Palavras-Chave: Acetilcarnitina, Fenilcetonúrias, Glutathione Peroxidase, Selênio, Ubiquinona.

Abstract

Phenylketonuria is an autosomal recessive disease and individuals with such disease have nutritional deficiency due to restrictive diet. To point out the nutritive deficiency in phenylketonuria carriers adhering to a restrictive diet, and to verify its relation to oxidative stress. It is a descriptive literature review, through which the references were chosen a priori, and after thorough analysis, resulted in the use of 27 of said references. Data was extracted from 11 articles regarding the following serum comparisons between phenylketonurics and healthy individuals: selenium, L-carnitine, Coenzyme Q10 and glutathione peroxidase (GPx). Data regarding selenium showed a phenylketonurics decrease, as well as L-carnitine and GPx, which showed a serum decrease in all studies. Only Coenzyme Q10 exhibited a divergence, with a higher average in phenylketonurics adhering to a restrictive diet. Eliminating foods containing high amounts of phenylalanine causes nutritional deficiency, reducing the antioxidant power, which highlights the importance of adding these nutrients in dietary formulas of phenylketonurics or supplementing it as treatment supporting a restrictive diet.

Keywords: Acetylcarnitine, Phenylketonurias, Glutathione Peroxidase, Selenium, Ubiquinone.

Contato para correspondência:

Lucas Cândido Gonçalves

E-mail:

lucascandidogoncalves46@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 02/01/2020

Aprovado: 29/01/2020



Introdução

O estresse oxidativo está relacionado com a fisiologia de diversas doenças, dentre elas a fenilcetonúria, que tem por consequência da deficiência da fenilalanina hidroxilase, o aumento de fenilalanina e seus metabólitos. O aumento destes metabólitos desencadeia processos degenerativos e consequentemente transtornos neurológicos¹.

O tratamento adotado para evitar transtornos neurológicos é a adesão dietética livre de fenilalanina, com o objetivo de redução dos seus metabólitos, consequentemente evitando os distúrbios associados ao sistema nervoso central (SNC). Com isso, há uma exclusão de alimentos como: carnes, ovos, leite e derivados do mesmo².

Ao excluir alimentos ricos em fenilalanina, os portadores não sofrem com as consequências da hiperfenilalanemia. No entanto, a exclusão de alimentos que contém este aminoácido, tem como malefício automático, a exclusão de nutrientes essenciais, como por exemplo: L-carnitina, coenzima Q10 (CoQ10), selênio e outros minerais, os quais são de suma importância para a capacidade antioxidante, de forma direta ou indireta^{3,4}.

Fenilcetonúricos aderentes à dieta restritiva são menos suscetíveis a toxicidade causada pelos metabólitos da fenilalanina, no entanto, estudos indicam que o estresse oxidativo ocorre mesmo em condições de adesão ao tratamento, com aumento das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁵.

Estudos demonstraram deficiência na capacidade antioxidante, relacionando com a carência nutricional^{3,4}, no entanto, divergências de resultados ocorreram referentes aos perfis de CoQ10, selênio^{7,8} e glutathione peroxidase (GPx)^{8,9}, surgindo a necessidade de responder através de um levantamento bibliográfico, se a carência nutricional realmente interfere de modo a comprometer a capacidade antioxidante.

Este estudo é de grande importância, pois fornece informações e esclarecimento sobre os aspectos nutricionais de fenilcetonúricos, enfatizando as consequências de uma dieta restritiva, com base em parâmetros bioquímicos, associando a deficiência antioxidante a dieta restritiva.

O objetivo deste trabalho foi realizar, por meio de uma revisão bibliográfica, um levantamento das principais carências nutricionais em fenilcetonúricos que aderem ao tratamento dietético e relacionar com a diminuição da capacidade antioxidante e redução da energia celular.

Métodos

Este estudo constituiu-se de revisão bibliográfica de aspecto descritivo, sobre a capacidade antioxidante em portadores de fenilcetonúria aderentes à dieta restritiva. Para

iniciar a busca das referências foi realizada a consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), identificaram-se os descritores: fenilcetonúrias, selênio, glutathione, acetilcarnitina e ubiquinona. Foram então acessados no período de junho de 2017 a dezembro de 2019, nos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e na base de dados PubMed / MEDLINE, utilizando-se dos mesmos descritores. Nas bases de dados foram utilizados os termos booleanos "AND", "OR" e "NOT".

No LILACS foi encontrada 1 referência, na SciELO 2 referências e no PubMed 57 referências. Todas com disponibilidade do título, ano e local de publicação e resumo. Foram excluídas as repetições e publicações que não eram relacionadas ao tema, resultando em 27 referências. As referências obtidas que constituíram esta amostra, foram primeiramente catalogadas e analisadas. A seleção foi realizada através da análise dos resumos e metodologias. Os critérios para exclusão foram: revisões de literatura, livros, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Da mesma forma foi adotado o seguinte critério para inclusão: Artigos originais que discorriam a relação entre estresse oxidativo, dieta restritiva e carência nutricional em fenilcetonúricos.

Foram segregadas referências da amostra total para extração de dados, com o intuito de demonstrar a redução de nutrientes e da capacidade enzimática em fenilcetonúricos, quando comparados a indivíduos saudáveis. A confecção dos gráficos foi realizada com o auxílio da ferramenta Excel 2013. As análises estatísticas foram destacadas em porcentagem e tiveram como base 100% a amostra controle (indivíduos saudáveis) de cada estudo de forma isolada. Após determinadas as reduções em porcentagens em cada estudo, foi possível confrontar os resultados das pesquisas estabelecendo a discussão.

Resultados

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é ocasionado pela capacidade prejudicada do perfil antioxidante, e, consequentemente o aumento de radicais livres nocivos às membranas das células e ao material genético². Dentre os principais radicais livres, podemos citar: radicais de hidroxila (OH) e superóxido (O₂⁻), os quais aumentam com a redução da capacidade enzimática, ocasionada pela carência nutricional, como por exemplo: selênio¹⁰.

Doença e Tratamento

A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela ausência ou disfunção da enzima fenilal-

anina hidroxilase (FHA), consequência de alterações no braço longo do cromossomo 12¹¹. A FHA em indivíduos saudáveis exerce a conversão da fenilalanina em tirosina, no entanto, em fenilcetonúricos esta função está comprometida, ocasionando hiperfenilalanemia, que, posteriormente é convertida em metabólitos¹².

O aumento exacerbado de fenilalanina e seus metabólitos no plasma sanguíneo, leva a consequências neurológicas irreversíveis, pois apresentam neurotoxicidade¹³. O meio de evitar as consequências ocasionadas pela deficiência enzimática, consiste em excluir alimentos ricos em fenilalanina onde se destacam: carnes, ovos, leite e derivados do mesmo², adotando fórmulas alimentares, afim de reduzir os níveis séricos deste aminoácido⁴.

Carência Nutricional

Com a exclusão de alimentos ricos em fenilalanina, o desenvolvimento do sistema nervoso central não é prejudicado, atingindo assim o objetivo do tratamento. No entanto, a exclusão de certos alimentos como: carnes, ovos, leite e derivados², resulta também na exclusão de nutrientes essenciais para o perfil antioxidante, culminando na redução funcional da GPx e carência de nutrientes essenciais: selênio, L-carnitina e CoQ10¹¹. A lipoperoxidação em fenilcetonúricos é oriunda da diminuição dos níveis séricos do selênio, culminando na posterior redução funcional da selenoproteína GPx. O aumento de peróxido de hidrogênio, substância considerada uma espécie reativa de oxigênio, é a consequência da diminuição funcional da GPx, uma vez que a função desta selenoproteína é eliminar o peróxido de hidrogênio, que em aumento exacerbado é nocivo às células, reagindo com a membrana plasmática, causando a lipoperoxidação¹⁴. Da mesma forma a CoQ10, exerce a função antioxidante quando na sua forma reduzida, denominada ubiquinol, protegendo membranas e lipoproteínas através da oxidação induzida. Outras funções a serem destacadas são: transporte de elétrons da cadeia respiratória, determinando a sua grande importância na produção de adenosina trifosfato (ATP), sinalização celular e expressão genética¹⁵.

A diminuição de L-carnitina e CoQ10, resulta na diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), consequentemente interfere na capacidade regenerativa da célula após efeitos nocivos dos radicais livres^{3,4,16,17}.

Dos artigos selecionados para obtenção de resultados de pesquisas comparativas, entre fenilcetonúricos e indivíduos saudáveis, oito continham comparação do nível sérico de selênio, entre grupos casos e controles. Em 100% das comparações, o nível sérico de selênio em fenilcetonúricos tratados, demonstrou redução significativa quando comparados a indivíduos

saudáveis. Quatro estudos demonstraram depleção de mais de 50% em fenilcetonúricos em relação a indivíduos saudáveis^{8,18-20}. O estudo de Artuch et al.⁹, demonstrou maior divergência de resultado, com médias semelhantes entre grupo caso e controle (Figura 1).

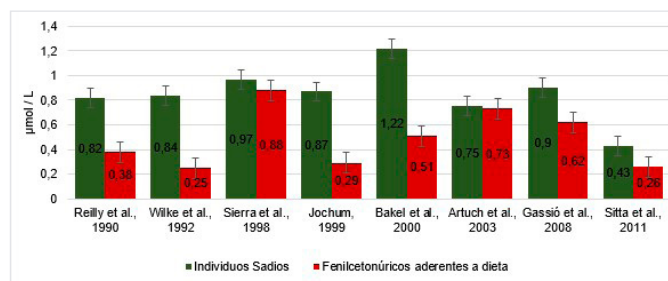


Figura 1. Média do nível sérico de selênio: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos saudáveis, segundo estudos.

Quatro pesquisas visaram a comparação da média sérica de L-carnitina. Em 100% dos resultados, o nível em portadores de fenilcetonúria constou redução quando comparados a indivíduos saudáveis, dando ênfase ao estudo de Sitta et al.²¹, onde demonstrou diminuição superior a 50% em fenilcetonúricos, divergindo com um estudo de mesma autoria, onde Sitta et al.²³ obteve uma redução de apenas 24% em portadores da doença em relação a indivíduos saudáveis. Os estudos de Kumru et al.^{3,4} demonstraram resultados semelhantes (Figura 2).

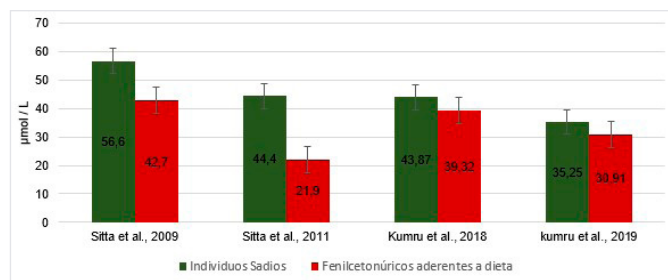


Figura 2. Média do nível sérico de L-carnitina: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos de indivíduos saudáveis, segundo estudos.

Comparando as médias de CoQ10, 80% dos estudos demonstraram diminuição através dos resultados. Artuch et al.⁹ e Gassió et al.²⁴, obtiveram resultados semelhantes. Mikoluc et al.⁶ divergiu dos demais estudos, evidenciando em seu resultado uma média de CoQ10 superior em portadores da doença (Figura 3).

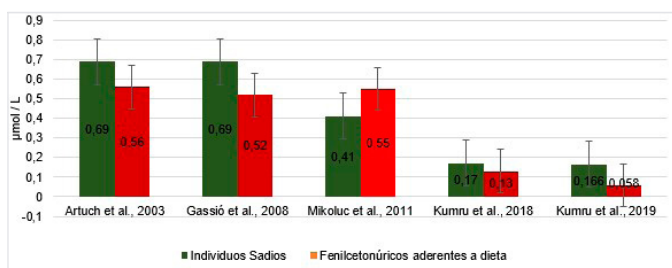


Figura 3. Média do nível sérico de Coenzima Q10: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos sadios, segundo estudos.

Sete estudos constituíram a amostra com comparação de GPx entre fenilcetonúricos e indivíduos sadios. Todas as pesquisas demonstraram uma redução de GPx em portadores de fenilcetonúria que seguem a dieta restritiva. No entanto, alguns pesquisadores obtiveram resultados de médias semelhantes entre grupos caso e controle. Nos resultados de Artuch et al.⁹, Gassió et al.²⁴ e Ekin et al.⁷, a diferença das médias entre caso e controle não demonstraram relevância, divergindo com o estudo de Bakel et al.⁸, onde a redução foi de aproximadamente 50% e Reilly et al.¹⁸, com diminuição de 37% em fenilcetonúricos (Figura 4).

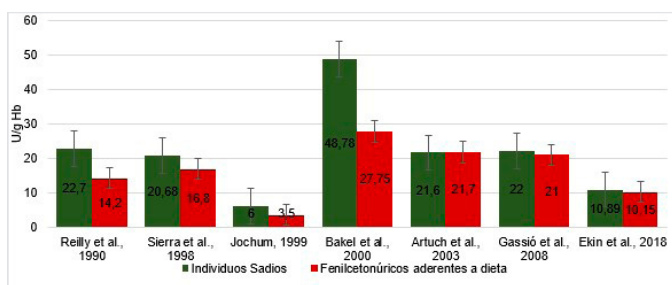


Figura 4. Média do nível sérico de GPx: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos sadios, segundo estudos.

Discussão

Pacientes fenilcetonúricos que não aderem ao tratamento apresentam níveis elevados das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), deficiência da capacidade antioxidante e redução da GPx²⁵. Contudo, segundo Sitta et al.⁵, o perfil analítico é semelhante em pacientes com aderência ao tratamento, o que revela o estresse oxidativo mesmo em indivíduos que seguem a dieta restritiva. Isto pode ser explicado pela carência nutricional ocasionada pela dieta restritiva, pois, a redução do nível sérico de selênio compromete a função da GPx, ocasionando o aumento de radicais livres.

O selênio é um nutriente essencial na dieta, pois atua

como cofator da enzima GPx, justificando assim a depleção funcional desta enzima. A exclusão de alimentos na dieta de fenilcetonúricos, resulta também na carência sérica de CoQ₁₀ e L-carnitina⁴.

A CoQ₁₀ impede a lipoperoxidação nos tecidos, é de suma importância no transporte de elétrons na cadeia respiratória, via responsável pela maior produção de ATP. De acordo com Artuch et al.⁹, a redução de CoQ₁₀ aumenta o risco ao estresse oxidativo, e tem relação com os níveis séricos de fenilalanina, que inibe a síntese de ubiquinona ou CoQ₁₀. O déficit de energia celular se torna ainda maior com a carência de L-carnitina, principalmente em tecidos musculares. Este nutriente exerce importante função no transporte de ácidos graxos de cadeia longa para β oxidação mitocondrial Sitta et al.²¹, em sua pesquisa, destaca a importância de L-carnitina na redução de malondialdeído (MDA)²¹, analito oriundo da lipoperoxidação, reduzindo o estresse oxidativo e melhorando a atividade sináptica²⁶.

A adição de Selênio em mistura de aminoácidos demonstrou-se eficaz no aumento da capacidade antioxidante. No estudo de Alves et al.²⁷, o acréscimo do nível sérico de selênio resultou em aumento de GPx²⁷. Da mesma forma, num estudo de Sitta et al.²¹, comprovou a melhoria da capacidade antioxidante em fenilcetonúricos após a suplementação com selênio e L-carnitina, dando ênfase à redução de MDA após a suplementação com L-carnitina, indicando que a adição destes nutrientes reduz a lipoperoxidação²¹. A L-carnitina exerce função na redução sérica de ácidos graxos de cadeia longa, explicando assim a redução de MDA, levando em consideração que o aumento deste analito se dá pela lipoperoxidação. A melhora no perfil cardíaco e neurológico também é resposta a diminuição do estresse oxidativo devido à redução lipídica sérica.

As divergências encontradas podem estar relacionadas a fatores ambientais, uma vez que a amostra revisada se refere a junção de pesquisas de diversos países.

Conclusão

A dieta restritiva é ainda o meio de evitar os danos neurológicos ocasionados pelos metabólitos da fenilalanina em fenilcetonúricos. No entanto, a exclusão de alimentos ricos em fenilalanina resulta à carência de nutrientes essenciais para o perfil antioxidante. Dentre as deficiências nutricionais se destacam: selênio, L-carnitina, CoQ₁₀ ou ubiquinona, resultando na redução da capacidade antioxidante, com o aumento de lipoperoxidação e consequentemente de MDA, danos ao material genético, elevação sérica de ácidos graxos de cadeia grande, cardiomiopatias e outras complicações oriundas destas carências. A deficiência de selênio resulta na

diminuição da capacidade funcional da GPx, o que leva a um aumento de radicais livres nocivos à membrana plasmática e ácido desoxirribonucleico (DNA), nocividade aumentada com a deficiência em L-carnitina e CoQ₁₀, que são de extrema importância para a produção de ATP, considerando que a resposta celular diante de danos, necessita de energia para a regeneração. Em pesquisas anteriores, a suplementação com selênio resultou em aumento de GPx, aumentando a capacidade antioxidante e redução de radicais livres, da mesma forma a adição de L-carnitina em mistura de aminoácidos, teve por benefício redução de MDA, redução sérica de lipídeos, melhora no perfil cardíaco e aumento da atividade sináptica.

Diante de todo levantamento bibliográfico, conclui-se que, a promoção a pesquisas visando a melhora nas fórmulas dietéticas ou a suplementação como tratamento coadjuvante a dieta restritiva para fenilcetonúricos, é de importância inquestionável.

Referências

1. Keshavarzi F, Vessal M, Ganjkarimi AH, Takhshid MA, Rafiei Dehbidi G, Rastegar M, et al. Serum ischemia modified albumin is a possible new marker of oxidative stress in phenylketonuria. *Metab Brain Dis.* 2017;33(3):675–80.
2. Preissler T, Bristot IJ, Costa BML, Fernandes EK, Rieger E, Wannmacher CMD, et al. Phenylalanine induces oxidative stress and decreases the viability of rat astrocytes: possible relevance for the pathophysiology of neurodegeneration in phenylketonuria. *Metab Brain Dis.* 2015;31(3):529–37.
3. Kumru B, Ozturk Hismi B, Kaplan DS, Celik H. Studying the effect of large neutral amino acid supplements on oxidative stress in phenylketonuric patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(3):269–74.
4. Kumru B, Kaplan DS, Oztürk Hismi B, Celik H. Effect of Blood Phenylalanine Levels on Oxidative Stress in Classical Phenylketonuric Patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(5):1033–8.
5. Sitta A, Barschak AG, Deon M, Terroso T, Wajner M, Terroso T, et al. Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients. *Metab Brain Dis.* 2006;21(4):287–96.
6. Mikoluc B, Motkowski R, Karpinska J, Amikiewicz J, Didycz B, Gizewska M, et al. Impact of Lipophilic Antioxidants and Level of Antibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein in Polish Children with Phenylketonuria. *Antioxid Redox Signal.* 2011;16(2):179–82.
7. Ekin S, Dogan M, Gok F, Karakus Y. Assessment of antioxidant enzymes, total sialic acid, lipid bound sialic acid, vitamins and selected amino acids in children with phenylketonuria. *Pediatr Res.* 2018;84(6):821–8.
8. Van Bakel MME, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):976–81.
9. Artuch R, Colomé C, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N, Campistol J, et al. A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clin Biochem.* 2003;37(3):198–203.
10. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97(6):1634–58.
11. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188–200.
12. Durebex C V., Debeissat C, Blasco H, Patin F, Henique H, Emond P, et al. Hyperphenylalaninemia Correlated with Global Decrease of Antioxidant Genes Expression in White Blood Cells of Adult Patients with Phenylketonuria. 2017;s/n(s/n):73–83.
13. Deon M, Sitta A, Faverzani JL, Guerreiro GB, Wajner M, Guerreiro GB, et al. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *Int J Dev Neurosci.* 2015;47(s/n):259–65.
14. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;1–13.
15. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 in phenylketonuria and mevalonic aciduria. *Mitochondrion.* 2007;7(.):175–80.
16. Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P, et al. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16(1):101–4.
17. Andrade F, Suarez OL, Llarena M, Couce ML, Echevarria LA. Influence of phenylketonuria's diet on dimethylated arginines and methylation cycle. *Medicine (Baltimore).* 2017;s/n(s/n):1–7.
18. Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Marrinan A. Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(1):159–65.
19. Wilke BC, Vidailhet M, Favier A, Guillemin C, Ducros V, Arnaud J, et al. Selenium, glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and

- after selenium supplementation. *Clin Chim Acta*. 1992;207(1-2):137-42.
20. Jochum F et al. Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU-children? *Nutr Res*. 1999;19(3):349-60.
 21. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, De Oliveira AB, Wayhs CAY, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(3):429-36.
 22. Sitta A, Barschak AG, Deon M, De Mari JF, Barden AT, Vanzin CS, et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(2):211-8.
 23. Sitta A, Barschak AG, Deon M, De Mari JF, Barden AT, Vanzin CS, et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(2):211-8.
 24. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fust  E, Colome R, Campistol J. Cognitive Functions and the Antioxidant System in Phenylketonuric Patients. *Neuropsychology*. 2008;22(4):426-31.
 25. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):220-5.
 26. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*. 2017;42(6):1661-75.
 27. Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Aguiar MJB, Januario JN, et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):396-400.

Preditores psicossociais da função sexual em mulheres em idade fértil atendidas em serviço de ginecologia

Psychosocial predictors of sexual function in women of childbearing age attended at gynecology service

Lara Silva Paixão¹, Malu Menezes Gomides¹, Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos¹, Alessandra Arantes da Silva Campos¹, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva^{1,2}, Rogério José de Almeida^{1,2}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

² Faculdade da Polícia Militar – FPM

Resumo

Este estudo teve por objetivo analisar os preditores psicossociais relacionados com a função sexual de mulheres em idade fértil atendidas em um serviço de ginecologia. Trata-se de um estudo transversal analítico com abordagem quantitativa desenvolvido por meio de aplicação de questionários às mulheres atendidas no serviço de ginecologia de uma clínica particular situada na cidade de Goiânia/GO, atendidas no mês de julho e agosto de 2017, com faixa etária dos 18 a 49 anos e vida sexual ativa. Foram aplicados dois questionários, sendo um com questões psicossociais e o outro o Quociente Sexual – Feminino (QS-F), que avalia o desempenho sexual. Foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) nas análises estatísticas realizadas através do BioEstat 4.0. Foram entrevistadas 68 mulheres, idade média de 32,4 anos, sendo 68,6% casada ou com união estável. Analisando escala QS-F obteve uma média de 71,2 pontos, correspondente a um desempenho sexual regular a bom. Foi demonstrado que as mulheres solteiras apresentaram função sexual significativamente superior em relação às casadas ($p=0,048$). Em relação aos aspectos socioculturais, maiores escores foram encontrados nas mulheres que frequentemente iam a bares e festas ($p=0,024$), que frequentemente realizavam algum tipo de atividade artística ($p=0,046$) e que afirmaram frequentemente realizavam atividades turísticas ($p=0,022$). Quanto aos aspectos pessoais, maiores escores foram encontrados nas mulheres não se consideravam tristes ($p=0,001$), nas que faziam ingestão de álcool ($p=0,039$) e nas que referiram estar satisfeitas com o próprio corpo ($p=0,031$). A disfunção sexual feminina é um importante problema de saúde pública mundial e inúmeros fatores podem influenciar em sua ocorrência. Na presente pesquisa, os preditores psicossociais mostraram-se relevantes no papel da função sexual da mulher.

Palavras-Chave: Impacto psicossocial; Saúde sexual, Saúde da mulher.

Abstract

This study aimed to analyze the psychosocial predictors related to sexual function of women of childbearing age attending a gynecology service. This is a cross-sectional analytical study with a quantitative approach developed by applying questionnaires to women attending the gynecology service of a private clinic located in the city of Goiânia/GO, attended in July and August 2017, with age range from 18 to 49 years old and active sex life. Two questionnaires were applied, one with psychosocial questions and the other the Sexual - Female Quotient (QS-F) that assesses sexual performance. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted in the statistical analyzes performed using BioEstat 4.0 software. Sixty eight women were interviewed, with average age of 32.4 years, being 68.6% married or in a stable relationship. Analyzing QS-F scale obtained an average of 71.2 points, corresponding to a regular to good sexual performance. Single women were shown to have significantly higher sexual

Contato para correspondência:

Rogério José de Almeida

E-mail:

rogerio.almeida@faculdadepm.edu.br

Conflito de interesse:

Não

Financiamento:

Recursos próprios

Recebido:

09/01/2020

Aprovado: 04/02/2020



function than married women ($p = 0.048$). Regarding sociocultural aspects, higher scores were found in women who often went to bars and parties ($p = 0.024$), who often performed some kind of artistic activity ($p = 0.046$) and who said they often performed tourist activities ($p = 0.022$). Regarding personal aspects, higher scores were found in women who did not consider themselves sad ($p = 0.001$), those who were drinking alcohol ($p = 0.039$) and those who reported being satisfied with their bodies ($p = 0.031$). Female sexual dysfunction is a major worldwide public health problem and numerous factors can influence its occurrence. In the present research psychosocial predictors were relevant in the role of women's sexual function.

Keywords: Psychosocial impact; Sexual health, Women's health.

Introdução

O termo sexualidade vai além dos condicionantes biológicos e dos processos fisiológicos do corpo humano, já que abrange também as dimensões psicológicas, sociais, culturais e espirituais do indivíduo¹. Chega-se na contemporaneidade com a perspectiva de que as mulheres, independentemente da faixa etária, praticarem relação sexual representa um ato de vivenciar o prazer².

Do ponto de vista biológico, a função sexual feminina caracteriza-se pela resposta sexual controlada à interação equilibrada de todas as partes do sistema nervoso (simpático e parassimpático), além de envolver fatores psicológicos e somáticos³. O ciclo sexual é responsável pela resposta sexual, que consiste em uma sequência temporal e coordenada composta por quatro etapas (desejo, excitação, orgasmo e resolução), cada qual com a sua neurofisiologia própria. O sistema nervoso parassimpático regula o aumento do fluxo sanguíneo durante a excitação sexual, enquanto o sistema nervoso simpático controla principalmente o orgasmo³.

Todavia, diversos são os fatores que interferem negativamente na atividade sexual humana, desencadeando as disfunções sexuais e promovendo sofrimento psíquico e dificuldades nos relacionamentos interpessoais. A disfunção sexual feminina refere-se à alteração do interesse pela atividade sexual. Soma-se a isso à dificuldade em vivenciar a excitação (subjetiva e/ou genital), em desencadear o desejo durante o envolvimento, à disfunção do orgasmo, dor à relação sexual, bem como à impossibilidade de relaxamento vaginal⁴.

A disfunção sexual manifesta-se de forma persistente ou recorrente, levando-se em consideração alguns critérios, tais como: idade, experiência do indivíduo, frequência e cronicidade do sintoma, sofrimento subjetivo e efeito sobre outras áreas do corpo. O diagnóstico clínico é baseado na anamnese e exame ginecológico. Contudo, ainda que haja alteração da resposta sexual comprovada por causa orgânica, é diagnos-

ticada disfunção sexual somente se a paciente apresentar insatisfação frente à sua condição sexual e se tiver o mínimo de seis meses de sintomatologia⁵.

A avaliação da disfunção sexual inclui fatores predisponentes, precipitantes, mantenedores e contextuais. Tais fatores podem ser constitucionais ou por experiências prévias, caracterizando-se pela repressão à autonomia e à participação ativa e segura nos relacionamentos. Os precipitantes estão relacionados às condições de vida que podem desencadear disfunção sexual nas pessoas mais vulneráveis, como divórcio e separação conflituosa, experiências sexuais não satisfatórias, acidentes ou cirurgia mutiladora. Os mantenedores são aqueles responsáveis por transformar fracassos sexuais eventuais em dificuldades mais sérias. Por fim, os contextuais são os fatores estressores, como problemas financeiros graves, desemprego, exigências do parceiro, familiares, dentre outros⁴.

Sendo assim, o presente estudo objetiva o entendimento da função sexual específico das mulheres em idade fértil. A cultura ainda apoia uma educação que desestimula a mulher a conectar-se às sensações corporais, podendo gerar vergonha dos órgãos genitais e um desconhecimento sobre esses. Julgamentos de inadequação, vergonha, culpa e ansiedade podem monopolizar os pensamentos da mulher e interferir no aproveitamento da sexualidade⁴.

Nesse sentido, o foco da análise situa-se na perspectiva de mulheres em relação a sua função sexual. Assim, este estudo teve por objetivo analisar os preditores psicossociais relacionados com a função sexual de mulheres em idade fértil atendidas em um serviço de ginecologia.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal descritivo com abordagem quantitativa. Este é um método de pesquisa no qual o fator e efeito são observados no mesmo intervalo de tempo

analisado, portanto, um corte instantâneo na amostragem da população estudada. Além disso, busca fazer uma associação das peculiaridades individuais, tais como os fatores: sexo, idade, etnia, condições socioeconômicas, com o efeito ou a doença⁶.

A pesquisa foi realizada por meio de aplicação de questionários às mulheres atendidas no serviço de ginecologia de uma clínica particular situada na cidade de Goiânia/GO. Para a realização do cálculo amostral foi utilizado o número de pacientes atendidas nos últimos dois meses (julho e agosto de 2017) que antecederam a coleta de dados. Nesse período foram atendidas, dentro dos critérios de inclusão, um total de 81 mulheres. Com esta população utilizou-se um nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%, com a amostra final composta por 68 pacientes, sendo utilizada uma amostragem por conveniência.

A obtenção dos consentimentos e a coleta de dados ocorreram entre os meses de setembro e novembro 2017. Como critérios de inclusão foram pesquisadas mulheres na faixa etária dos 18 a 49 anos e vida sexual ativa. Foram excluídas as mulheres que responderam estar apresentando sintomas do climatério, que tinham diagnóstico de algum transtorno psiquiátrico, que tinham alguma patologia que interfira na função sexual e aquelas que estavam grávidas.

Foi utilizado um questionário sociodemográfico e de saúde construído e testado pelos pesquisadores em que se identificava dados como: idade, cor/etnia, estado civil, religião, idade da sexarca, número de relações sexuais na semana, atividades de lazer, dentre outras variáveis.

Foi utilizado o instrumento Quociente Sexual Feminino (QS-F), que tem por objetivo avaliar a função sexual das mulheres brasileiras. O QS-F foi desenvolvido no Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo⁷.

O QS-F é constituído por dez questões que avalia todas as fases do ciclo de resposta sexual e contempla os domínios: a) desejo e interesse sexual (questões, 1, 2 e 8); b) preliminares (questão 3); c) excitação pessoal e sintonia com o parceiro (questões 4 e 5); d) conforto (questões 6 e 7); e) orgasmo e satisfação (questões 9 e 10).

É uma escala que avalia o desempenho e a satisfação sexual feminina, de forma geral (pela soma dos escores de todas as questões). Avalia também, isoladamente, domínio por domínio desta atividade, pela consideração individualizada das questões pertinentes aos diferentes aspectos investigados⁷. Cada questão é respondida numa escala que varia de zero a cinco pontos e o escore obtido é multiplicado por dois, resultando numa soma entre zero e 100. Na sétima questão, o valor da resposta (0 a 5) deve ser subtraído de 5 para se ter

o escore final dessa questão.

Os valores maiores indicam melhor desempenho/satisfação sexual conforme se seguem: 82–100 pontos: bom a excelente; 62–80 pontos: regular a bom; 42–60 pontos: desfavorável a regular; 22–40 pontos: ruim a desfavorável; 0–20 pontos: nulo a ruim⁷.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio pacote estatístico BioEstat 4.0. A caracterização do perfil sociodemográfico foi realizado por meio de frequência absoluta (n) e relativa (%). A normalidade dos dados foi verificada utilizando o teste de D'Agostino-Pearson. Para as variáveis que foram constatadas a normalidade foram utilizados os testes de t e de ANOVA. Já para as que não apresentaram normalidade utilizaram-se os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), sob o parecer nº 2.128.407, CAAE: 69150217.2.0000.0037. Dessa forma, todos os participantes assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram entrevistadas 68 mulheres atendidas em serviço de Ginecologia de uma clínica particular situada na cidade de Goiânia/GO. A idade média das participantes foi de 32,4 anos ($\pm 7,6$), sendo a maioria casada ou com união estável (68,6%), de cor branca (55,9%), com ensino superior completo ou incompleto (80,9%), professavam religião (83,8%) e forte envolvimento com a Igreja (54,4%) (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação da função sexual com os aspectos demográficos das 68 mulheres atendidas em serviço de ginecologia, Goiânia/GO, 2018.

Variáveis	n	f(%)	Média	DP	p-valor
Idade (anos)					
18 – 32	34	50,0	69,8	15,6	0,476
33 – 49	34	50,0	72,5	15,5	
Média (DP)	32,4	7,6			
Estado Civil					
Casada/União Estável	40	58,8	68,6	16,6	0,048*
Solteira	28	41,2	74,9	13,3	
Cor ou Etnia autorreferida					
Branca	38	55,9	72,3	10,6	

Parda	21	30,9	70,9	19,8	
Outras	9	13,2	67,1	22,2	0,937
Escolaridade					
Até 9 anos de estudos	2	2,9	72,0	8,5	
De 10 a 20 anos de estudos	11	16,2	75,5	13,9	
Superior completo/incompleto	55	80,9	70,3	16,0	0,613
Religião					
Não	11	16,2	74,5	9,7	
Sim	57	83,8	70,5	16,4	0,822
Grau de Envolvimento com a Igreja					
Forte	37	54,4	72,3	15,5	
Fraco	18	26,5	66,4	18,5	
Nenhum	2	2,9	74,0	11,3	0,551
Não Responderam	11	16,2			
Renda Pessoal					
Abaixo de um salário mínimo	5	7,4	84,4	7,9	
De 1 a 3 salários mínimos	30	44,1	67,7	15,7	
De 4 a 6 salários mínimos	15	22,1	69,3	20,2	
Acima de 6 salários mínimos	18	26,5	74,8	9,5	0,064
Mora					
Sozinha	4	5,9	73,0	5,3	
Companheiro	18	26,5	68,0	15,2	
Filhos	4	5,9	75,0	16,7	
Pais	17	25,0	77,8	10,2	
Família	25	36,8	68,1	18,7	0,279
Tem Companheiro					
Não	17	25,0	74,6	9,9	
Sim	51	75,0	70,0	16,9	0,466

Analisando a função sexual feminina por meio da escala QS-F, obteve-se uma média do escore total de 71,2 pontos ($\pm 15,5$), o qual corresponde a um desempenho/satisfação sexual regular a bom. Este mesmo desempenho correspondeu a 52,9% das entrevistadas desta pesquisa. Do restante, 26,5% obtiveram desempenho bom a excelente; 14,7% desfavorável a regular; ruim a desfavorável (4,4%) e nulo a ruim (1,59%) (Tabela 2).

Tabela 2. Análise da função sexual medida pelo QS-F das 68 mulheres atendidas em serviço de ginecologia, Goiânia/GO, 2018.

Desempenho	N	f(%)
Bom a Excelente	18	26,5
Regular a Bom	36	52,9
Desfavorável a Regular	10	14,7
Ruim a Desfavorável	3	4,4
Nulo a Ruim	1	1,5

Em relação à análise comparativa dos aspectos demográficos com o Quociente Sexual Feminino foi demonstrado que as mulheres solteiras apresentaram função sexual significativamente superior em relação às casadas ($p=0,048$) (Tabela 1).

No tocante aos aspectos socioculturais da pesquisa e sua relação com os escores do QS-F, foi constatado que mulheres que referiram que frequentemente iam a bares e festas para encontrar os amigos apresentaram melhor função sexual ($p=0,024$), bem como aquelas que frequentemente realizavam algum tipo de atividade artística, como ida ao teatro, cinema, sair para dançar, ouvir música e ir a show musical ($p=0,046$), e afirmaram que frequentemente realizavam atividades turísticas, como passeios pela cidade ou viagens nacionais e internacionais ($p=0,022$) (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação da função sexual com os aspectos socioculturais das 68 mulheres atendidas em serviço de ginecologia, Goiânia/GO, 2018.

Variáveis	n	f(%)	Média	DP	p-valor
Acessa site de relacionamentos					
Sim	12	17,6	74,2	22,3	
Não	56	82,4	70,5	13,8	0,071
Frequência que realiza as seguintes atividades:					
Grupos Sociais					
Frequentemente	53	77,9	72,4	13,1	
Às vezes	14	20,6	66,3	22,7	0,666
Raramente	1	1,5			
Ida a bares, festas para encontrar amigos					
Frequentemente	32	47,1	76,1	13,1	

Às vezes	20	29,4	69,2	14,4	
Raramente	16	23,5	63,8	18,5	0,024*
Atividade Física					
Frequentemente	31	45,6	75,5	11,7	
Às vezes	15	22,1	68,9	16,4	
Raramente	22	32,4	66,5	18,4	0,091
Atividade Artística					
Frequentemente	22	32,4	77,8	10,9	
Às vezes	27	39,7	68,4	15,6	
Raramente	19	27,9	67,5	18,1	0,046*
Atividade Manual					
Frequentemente	26	38,2	74,5	10,5	
Às vezes	17	25,0	65,2	18,6	
Raramente	25	36,8	71,8	17,0	0,249
Atividade Intelectual					
Frequentemente	45	66,2	72,4	14,9	
Às vezes	18	26,5	66,9	17,7	
Raramente	5	7,4	75,2	11,5	0,373
Atividade Turística					
Frequentemente	29	42,6	76,1	12,3	
Às vezes	29	42,6	69,8	15,5	
Raramente	10	14,7	61,0	19,3	0,022*

Por fim, em relação aos aspectos pessoais comparados aos escores do QS-F, o presente estudo identificou que as mulheres que não se consideravam como sendo uma pessoa triste apresentaram função sexual substancialmente melhor comparadas àquelas que se consideravam tristes ($p=0,001$), aquelas que afirmaram que faziam ingestão de álcool em relação as que não faziam ($p=0,039$), bem como as que referiram estar satisfeitas com o próprio corpo ($p=0,031$) (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação da função sexual e seus domínios com os aspectos pessoais das 68 mulheres atendidas em serviço de ginecologia, Goiânia/GO, 2018.

Variáveis	n	f(%)	Média	DP	p-valor
Seus relacionamentos foram					
Heterossexuais	63	92,6	71,8	15,5	
Homoafetivos e Bissexuais	2	2,9	62,0	8,5	0,377

Não respondeu	3	4,4			
Idade de Sexarca					
09 até 17	26	38,2	72,1	14,7	
18 até 27	37	54,4	71,7	16,2	0,931
Não Respondeu	5	7,4			
Média (DP)	17,9	3,0			
Número de Relações Sexuais/Semana					
Nenhuma	15	22,1	73,6	10,5	
1 a 2 vezes	34	50,0	69,6	16,0	
3 a 4 vezes	19	27,9	72,1	18,1	0,686
Atividade de Lazer					
Sim	61	89,7	71,9	13,9	
Não	7	10,3	65,1	26,5	0,281
Doença Crônica					
Sim	12	17,6	66,8	20,8	
Não	56	82,4	72,1	14,2	0,289
Considera-se uma Pessoa Estressada					
Sim	42	61,8	69,1	17,2	
Não	26	38,2	74,5	11,9	0,081
Considera-se uma Pessoa Triste					
Sim	10	14,7	56,4	19,8	
Não	58	85,3	73,7	13,3	0,001*
Grau de Satisfação com o seu Corpo					
Satisfeita	42	61,8	74,2	1,9	
Pouco satisfeita	24	35,3	65,8	3,9	
Insatisfeita	2	2,9	73,0	5,0	0,100
Atualmente faz ingestão de álcool					
Sim	27	39,7	76,4	11,8	
Não	41	60,3	67,8	16,8	0,039*
Você é fumante					
Sim	4	5,9	83,0	14,1	
Não	64	94,1	70,4	15,4	0,117
Satisfação com o próprio corpo					
Satisfeita	42	61,8	74,2	12,5	
Pouco satisfeita/insatisfeita	26	38,2	66,3	18,7	0,031*

Discussão

A falta de desejo, ausência de orgasmo, distúrbio na excitação, desconforto e/ou dor no ato sexual compõem o quadro de disfunção sexual. A Organização Mundial da Saúde já considera a disfunção sexual como um problema de saúde pública, haja vista o forte impacto na qualidade de vida das pessoas acometidas⁸.

No conjunto da amostra do presente estudo, obteve-se uma média do escore total de 71,2 pontos no QS-F, sendo desempenho regular a bom da função sexual. A maioria da amostra se enquadrou nessa classificação. Apesar da escassez de trabalhos sobre o assunto, é estimada uma prevalência de disfunção sexual entre 25% e 63% a nível mundial⁹. Outro estudo traz uma incidência entre 20 a 50% da população feminina¹⁰. É fato que a disfunção sexual feminina tem alta prevalência na população, sendo os valores encontrados na presente pesquisa de acordo com tal informação.

Inúmeros fatores podem influenciar na sexualidade feminina, colaborando com o desenvolvimento da disfunção sexual. Eles podem ser divididos em aspectos físicos, psicossociais e sociodemográficos. Segundo estudos, os fatores psicossociais com maior impacto na função sexual feminina são a depressão, a ansiedade, abuso sexual prévio, negligência emocional e estresse excessivo. A imagem corporal negativa também tem forte impacto na sexualidade feminina. Ademais, problemas de relacionamento, contextos culturais ou religiosos inibidores da sexualidade também interferem na função sexual da mulher^{1,11,12}.

Pode-se perceber que, para a manutenção de uma boa função sexual feminina, é imprescindível promover a saúde física, mental e uma relação afetiva emocionalmente satisfatória para a mulher. Qualquer tipo de interferência em alguma dessas áreas poderá culminar com alterações na resposta sexual feminina e, conseqüentemente, na disfunção sexual.

Dentre os fatores demográficos analisados nesse estudo identificou-se uma melhor função sexual em mulheres solteiras em relação às casadas/união estável. Ao contrário do achado no presente estudo, uma pesquisa realizada com mulheres brasileiras identificou que aquelas que estavam solteiras tinham um pior funcionamento sexual quando comparadas àquelas em relacionamentos estáveis, apresentando prevalência significativamente maior de problemas nos domínios de lubrificação, orgasmo, satisfação e dor¹³.

Em relação aos aspectos socioculturais, no presente estudo foi demonstrado que mulheres que frequentemente iam a bares e festas para encontrar os amigos, que realizavam algum tipo de atividade artística, como ida ao teatro, cinema, sair para dançar, ouvir música e ir a show musical e atividades turísticas, como

passaios pela cidade ou viagens nacionais e internacionais apresentaram melhor função sexual. Pressupõe-se que um estilo de vida ativo possa influir em uma melhor saúde sexual nas mulheres.

Fatores como depressão, estresse e até mesmo o cansaço excessivo se correlacionam negativamente com a função sexual¹¹. Dessa forma, as mulheres que têm uma vida social mais dinâmica e funcional, como as relatadas acima, podem atenuar os fatores estressantes cotidianos e os níveis de cansaço, ansiedade e tristeza, melhorando indiretamente a saúde sexual.

Considerando os aspectos psicossociais, existe um consenso correlacionando a ocorrência de uma maior disfunção sexual em mulheres que possuem algum transtorno afetivo, baseado em estudos dos Estados Unidos, Suíça, França, entre outros. Dentre esses transtornos, o mais importante é a depressão, na qual todas as fases do ciclo de resposta sexual estão alteradas, sendo a ausência de desejo e dores associadas ao ato sexual as complicações mais frequentes¹⁴. Corroborando com esses dados, identificou-se no estudo que as mulheres que não se consideravam como sendo uma pessoa triste apresentaram função sexual substancialmente melhor comparadas àquelas que se consideravam tristes.

De fato, a relação entre humor depressivo e disfunção sexual é bidirecional, visto que a depressão pode ser um fator de risco para a disfunção sexual, assim como a medicação com antidepressivos pode provocar efeitos sexuais adversos. Além disso, um desempenho sexual insatisfatório também pode ser considerado importante resultante psicossocial, estressor para perda de autoestima, diminuição da libido e levar a depressão. Portanto, não existe uma direção exata da causa das variáveis analisadas, podendo-se comprovar apenas a correlação entre ambas afecções, que costumam ocorrer simultaneamente. Ademais, são consideradas um problema de saúde pública devido à alta prevalência e impacto negativo na qualidade de vida¹⁴.

Levando em consideração a ingestão de álcool, em nosso estudo obtivemos uma associação positiva: aquelas que faziam ingestão de álcool apresentaram função sexual substancialmente melhor comparadas as que não a faziam. No conjunto dos resultados apresentados, é possível estabelecer uma relação dessas mulheres com uma dinâmica social ativa, inseridas nos contextos socioculturais. Entretanto, na literatura observa-se uma associação negativa entre a ingestão de álcool e a sexualidade, sendo relacionado com os efeitos adversos dele. Tais efeitos são comparados ao uso de droga psicoativas, narcóticos, anticoncepcionais hormonais, antidepressivos e tabagismo^{14,15}.

Destaca-se também que transtornos psiquiátricos e fatores subjetivos, como autoimagem, relacionamento conjugal e fatores físicos, como a obesidade, podem afetar a função sexual na

mulher¹⁶. Na literatura, entretanto, existe algumas divergências quanto à relação da função sexual com a obesidade. Em um estudo realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) comparou as diferenças na incidência de disfunção sexual nos seis diferentes domínios de mulheres brasileiras obesas e não obesas. Por meio da utilização do Female Sexual Function Index demonstrou-se não ter diferença significativa nas incidências de disfunção sexual feminina entre pacientes obesas e não obesas. Apesar disso, foi evidenciada uma diferença interessante na distinção nos aspectos sexuais alterados nos dois grupos, nas mulheres obesas houve impacto em apenas três domínios subjetivos do Female Sexual Function Index (desejo, orgasmo e excitação), já no grupo controle houve alteração em cinco aspectos: desejo, orgasmo, excitação, dor e lubrificação¹⁷.

Entretanto, nesse mesmo estudo as disfunções associadas à obesidade foram menos evidenciadas em domínios fisiológicos, sugerindo que aspectos psicológicos pareciam estar primariamente envolvidos na etiologia da disfunção sexual de mulheres em situação de obesidade¹⁷. Reforçando a ideia apresentada, um resultado importante do presente trabalho foi a evidência de que a função sexual foi significativamente melhor nas mulheres que referiram estar satisfeitas com o próprio corpo, demonstrando que a sexualidade bem vivida é um reflexo da saúde geral.

Diferentemente, um outro estudo cujo objetivo foi de apreender como a mulher com excesso de peso percebe seu corpo e como se relaciona com sua sexualidade, a relação entre obesidade e sexualidade foi vista como conflituosa e negativa, estando essas mulheres vulneráveis a desordens psíquicas, sociais e emocionais. Infere-se que a obesidade é responsável sim pela diminuição da qualidade de vida sexual tanto feminina quanto masculina, porém, não parece constituir um fator de risco independente para uma baixa qualidade de vida sexual feminina. O resultado da magreza como novo ideal de beleza está relacionado com a inversão de valores que aconteceram no século XX da representação de saúde não mais associada com a gordura, sendo o corpo visto como um objeto de caráter histórico que sofre um processo resultado das relações na sociedade¹⁸.

Nesse sentido, observa-se na contemporaneidade que a sexualidade é reconhecida como um fenômeno complexo e as dificuldades sexuais são influenciadas por inúmeros fatores que podem alterar a qualidade de vida e as relações interpessoais. Além dos já reconhecidos fatores hormonais e biológicos, os fatores psicossociais cada vez mais estão sendo identificados como determinantes na disfunção sexual na mulher.

Conclusão

É possível verificar nesse estudo que, além das condições biológicas, os preditores psicossociais mostraram-se de grande

relevância na identificação de melhor ou pior função sexual na mulher em idade fértil.

Evidenciou-se que mulheres que frequentemente iam a bares e festas, que realizavam algum tipo de atividade artística e atividades apresentaram função sexual significativamente melhor. Em conjunto àquelas que estavam solteiras, que afirmaram fazer ingestão de álcool, que não se consideravam como sendo uma pessoa triste e as que referiram estar satisfeitas com o próprio corpo.

A sexualidade da mulher e o seu funcionamento são assuntos de extrema relevância, haja vista o forte impacto que uma má função sexual pode gerar na qualidade de vida da mulher em idade fértil. Conquanto, o tema ainda é pouco explorado pelas pesquisas, sobretudo em relação a população feminina adulta e sem comorbidades clínicas.

Ratifica-se, portanto, a importância de serem realizadas mais pesquisas sobre a função sexual feminina na população adulta e que, aparentemente, gozam de perfeita saúde biológica. É preciso cada vez mais se voltar as atenções para preditores psicossociais de saúde que podem influenciar na função sexual. Essas são causas subjetivas e complexas de serem compreendidas, mas que corroboram substancialmente para o surgimento da disfunção sexual, como foi demonstrado nesse estudo.

Referências

1. Trindade WR, Ferreira MA. Sexualidade feminina: questões do cotidiano das mulheres. *Texto & Contexto Enfermagem*, 2008; 17(3):417-26.
2. Vieira KFL, Nóbrega RPM, Arruda MVS, Veiga PMM. Representação social das relações sexuais: um estudo transgeracional entre mulheres. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 2016; 36(2):329-40.
3. Tozo I, Lima SMRR, Gonçalves N, Moraes JC, Aoki T. Disfunção sexual feminina: a importância do conhecimento e do diagnóstico pelo ginecologista. *Revista Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 2007; 52(3):94-9.
4. Fleury HJ, Abdo CHN. Tratamento psicoterápico para disfunção sexual feminina. *Diagnóstico & Tratamento*, 2012; 17(3):133-7.
5. Lucena BB, Abdo CHN. O papel da ansiedade na (dis) função sexual. *Diagnóstico & Tratamento*, 2013; 18(2):94-8.
6. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2005; 20(supl.2):2-9.

7. Abdo CHN. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. *Diagnóstico & Tratamento*, 2009; 14(2):89-91.
8. Bomfim IQM, Batista RPS, Lima RMC. Avaliação da função sexual em um grupo de mastectomizadas. *Revista Brasileira de Promoção à Saúde*, 2014; 27(1):77-84.
9. Ribeiro B, Magalhães AT, Mota I. Female sexual dysfunction in the reproductive years: prevalence and associated factors. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 2013; 29(1):16-24.
10. Prado DS, Mota VPLP, Lima TIA. Prevalência de disfunção sexual em dois grupos de mulheres de diferentes níveis socioeconômicos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2010; 32(3):139-43.
11. Enomoto SM, Pires IAL, Rizzi SKLA, Haddad CAS, Nazário ACP, Facina G. Avaliação da imagem corporal e da função sexual em mulheres com linfedema após tratamento cirúrgico de câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*, 2014; 24(1):9-16.
12. Faubion SS, Rullo JE. Disfunção sexual na mulher: uma abordagem prática. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Família*, 2015; 31:351-3.
13. Pereira VM, Nardi AE, Silva AC. Sexual dysfunction, depression, and anxiety in young women according to relationship status: an online survey. *Trends of Psychiatry Psychother*, 2013; 35(1):55-61.
14. Lucena BB, Abdo CHN. Considerações sobre a disfunção sexual feminina e a depressão. *Diagnóstico & Tratamento*, 2012; 17(2):82-5.
15. Lara LAS, Rosa e Silva ACJS, Romão APMS, Junqueira FRR. Abordagem das disfunções sexuais femininas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008; 30(6):312-21.
16. Bedone RMV, Abdo CHN. Síndrome metabólica como fator de risco para disfunção sexual feminina. *Diagnóstico & Tratamento*, 2013; 18(1):45-48.
17. Carrilho PJF, Vivacqua CA, Godoy EP, Bruno SS, Brígido AS, Barros EF, et al. Sexual dysfunction in obese women is more affected by psychological domains than that of non-obese. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2015; 37(12):552-8.
18. Ribeiro RG, KruseMHL. O corpo da mulher em revista: o imperativo da beleza. *Texto Contexto Enfermagem*, 2014; 23(1):101-8.

Neuroinflamação na doença de Alzheimer

Neuroinflammation in Alzheimer's disease

Annelisa Pimentel Rezende Machado¹; Izabella Oliveira Carvalho¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

² Universidade Estadual de Goiás – UEG

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais demências do mundo, sendo caracterizada como uma desordem progressiva e crônica que leva a destruição de neurônios colinérgicos. O quadro clínico envolve uma série de eventos graduais desde a perda de memória episódica até o desfecho de deterioração da memória, do comportamento e da execução de movimentos. Este artigo teve como objetivo abordar o papel da neuroinflamação na patogênese da doença de Alzheimer, com ênfase na participação da imunidade inata no processo de neurodegeneração. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada no período de 2008 a 2019. As bases de dados para busca foram dados eletrônica Pubmed/MedLine e Portal Capes, utilizando-se os seguintes descritores "Alzheimer Disease, Inflammation, Neuroinflammation, Immunology, Cytokines". Foram encontradas 79 referências, 19 estudos foram excluídos por não obedecerem aos critérios de inclusão do trabalho. A patogenia da DA associa-se à formação cerebral das placas senis, que são depósitos extracelulares do peptídeo β amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos, principalmente, por proteína Tau hiperfosforilada. Astrócitos e micróglia ativadas são, caracteristicamente, encontrados próximos às placas senis, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração. Vários são os fatores capazes de ativar as vias inflamatórias na DA, como mutações genéticas, condições ambientais, emocionais, idade e hábitos de vida. Estes tipos de estímulos induzem um processo cíclico em que células da imunidade inata como a micróglia e o astrócito liberam moléculas pró-inflamatórias como citocinas, radicais livres, neurotoxinas criando assim um estado inflamatório crônico, contribuindo para a disfunção e morte neuronal com consequente progressão da DA.

Palavras-Chave: Neuroinflamação, Resposta imune, Doença de Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the world's leading dementias and is characterized as a progressive and chronic disorder that leads to the destruction of cholinergic neurons. The clinical picture involves a series of gradual events ranging from episodic memory loss to the outcome of memory impairment, behavior and movement performance. This paper aimed to demonstrate the role of neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease, with emphasis on the participation of innate immunity in the neurodegeneration process. This is a narrative literature review conducted from 2008 to 2019. The search databases were electronic Pubmed / MedLine and Portal Capes, using the following descriptors "Alzheimer Disease, Inflammation, Neuroinflammation, Immunology, Cytokines". We found 79 references, 19 studies were excluded because they did not meet the inclusion criteria. The pathogenesis of AD is associated with the brain formation of senile plaques, which are extracellular deposits of the amyloid β peptide and intracellular neurofibrillary tangles consisting mainly of hyperphosphorylated tau protein. Astrocytes and activated microglia are characteristically found near the senile plaques, evidencing the participation of elements of the immune system in neuroinflammation and neurodegeneration. There are several factors that can activate the inflammatory pathways in AD, such as genetic mutations, environmental, emotional conditions, age and lifestyle. From such stimuli there is a cyclic process in which innate immunity cells such as microglia and astrocyte release proinflammatory

Contato para correspondência:

Hermínio Maurício da Rocha
Sobrinho

E-mail:

herminio.sobrinho@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 12/01/2020

Aprovado: 03/02/2020



tory molecules such as cytokines, free radicals, neurotoxins thus creating a chronic inflammatory state contributing to neuronal dysfunction and death with consequent progression of AD.

Keywords: Neuroinflammation, Immune response, Alzheimer's disease.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem progressiva e crônica, caracterizada pela destruição de neurônios colinérgicos, sendo uma das principais causas de demência no mundo¹. A idade é o fator de risco mais relevante no desenvolvimento dessa doença, apresentando uma prevalência de 10% em indivíduos acima de 65 anos, a qual aumenta para 40% naqueles com mais de 80 anos². A perspectiva para o futuro é de que a doença atinja mais de 80 milhões de pessoas em 2040, ao passo que, apenas no Brasil, o acometimento da população em 2020 será de 13%³.

A sintomatologia desta doença envolve uma série de eventos graduais, começando com perda de memória episódica e podendo chegar até deterioração da memória, do comportamento e da execução de movimentos, com dependência permanente de cuidados familiares⁴. O diagnóstico é clínico, utilizando como critérios o início do declínio das habilidades acima citadas, e o tempo de evolução da doença. O uso de exames de neuroimagem, como a ressonância magnética, auxilia na confirmação diagnóstica⁵. Atualmente, não há tratamentos que interrompam ou retardem a progressão da doença, e as terapias farmacológicas disponíveis aos pacientes apenas fornecem alívio sintomático⁶.

A DA é caracterizada, patologicamente, por acúmulo de proteínas deformadas no Sistema Nervoso Central (SNC): beta amiloide extracelular e proteína tau associada a microtúbulos intracelulares (MAPT). Essas inclusões levam à atrofia cerebral severa e neurodegeneração no hipocampo e no córtex cerebral⁷. Recentemente, há evidências da neuroinflamação, mediada por células imunes inatas cerebrais, na patogenia desta doença induzindo o processo de neurodegeneração ocasionando alterações funcionais e/ou morte neuronal⁸.

Portanto, abordar mecanismos imunológicos inflamatórios que podem estar envolvidos na patogênese desta doença é fundamental para despertar o estudo de novas terapias capazes de modular as vias moleculares envolvidas no desenvolvimento desta e também uma abordagem terapêutica mais eficaz para a DA. Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi revisar o papel de mecanismos inflamatórios envolvidos na patogenia da e descrever as evidências da sua relação com o processo de neurodegeneração e progressão da doença.

Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando-se a base de dados eletrônica Pubmed/MeLine (US National Library of Medicine) e Portal Capes. Foram utilizados descritores em língua portuguesa e inglesa, especialmente os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Alzheimer Disease, Inflammation, Neuroinflammation, Immunology, Cytokines. Foram avaliados e selecionados artigos publicados no período de 2008 a 2019. Foram encontradas 79 referências, deste total foram excluídas 19 referências que não apresentaram conteúdos que contribuíram para o cumprimento dos objetivos deste estudo, os trabalhos publicados antes do ano de 2008 e aqueles que não estavam disponíveis na íntegra nas bases de dados pesquisadas. Um total de 60 referências foram analisadas neste estudo.

Resultados e Discussão

A patogenia da DA está associada à formação cerebral das placas senis, que são depósitos extracelulares do peptídeo β amiloide (β AP) e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Astrócitos e micróglias ativadas são caracteristicamente encontrados próximos às placas senis, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração nesta doença. A hiperfosforilação da proteína TAU leva à desestruturação dos microtúbulos, gerando emaranhados neurofibrilares intracelulares⁹. Somado a isso, o acúmulo de peptídeo beta amiloide depositados em placas senis compõe a hipótese da cascata amiloida, uma das bem mais aceitas como explicação para o estado inflamatório crônico. Uma teoria paralela é a colinérgica, a qual baseia-se na perda massiva de neurônios colinérgicos e, conseqüentemente, de colina acetiltransferase e de acetilcolinesterase, o que produz uma disfunção cognitiva^{10,11}.

A DA tem como característica preponderante a existência de duas formas, sendo elas a familiar e a idiopática. A primeira é responsável por apenas 5% dos casos, envolve a manifestação precoce antes dos 65 anos e relaciona-se com mutações nos genes proteína precursora amiloide (APP), presenilina-1 (PSEN-1) e presenilina-2 (PSEN-2)¹². Já o subtipo idiopático corresponde a outra parcela de casos, e associa-se principalmente à idade e ao alelo E4 da apolipoproteína E (APOE4), transportadora de colesterol¹².

Outro gene associado ao déficit cognitivo é o TREM-2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2), cuja variante R67H modifica sua ação neuroprotetora, aumentando em 3 vezes o risco de apresentar a comorbidade¹³. Estudos em roedores com envelhecimento acelerado e com inibição do TREM-2, demonstraram prejuízo da cognição e maior expressão de moléculas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6)¹⁴.

Outra grande influência no desenvolvimento da DA são as alterações epigenéticas, que associam a competência dos fatores ambientais de impulsionarem mudanças no fenótipo do indivíduo sem a alteração da sequência de DNA¹⁵. Dentre as modificações epigenéticas que sensibilizam o fenótipo, as primordiais são: transformação de histonas e cromatinas, regulação do RNA não codificante e metilação do DNA. Os estímulos ambientais que levam a essa situação podem ser referentes à exposição a substâncias tóxicas ou metais pesados como alumínio, cobre e chumbo, à prática ou não de exercícios físicos ou até à uma mudança no comportamento a nível emocional¹⁶. O consumo de tabaco caracteriza-se como um risco significativo para a etiopatogenia da DA, uma vez que existe perda no número de receptores acetilcolina nicotina (nAChR) aumentando o metabolismo colinérgico no SNC. A ilustração sobre a etiologia e as formas clínicas da doença são apresentadas nas figuras 1 e 2, a seguir.

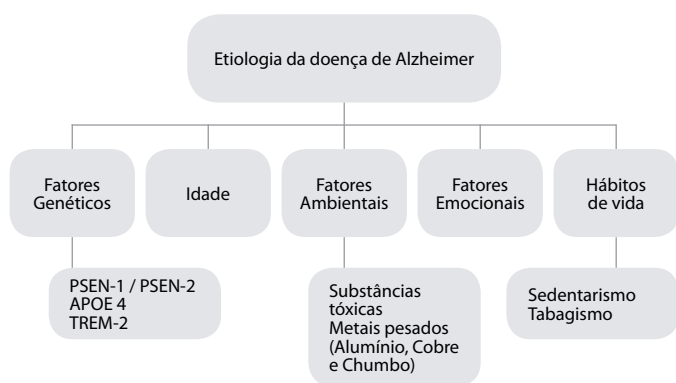


Figura 1. Fatores etiológicos da doença de Alzheimer. Legenda: PSEN-1/PSEN-2: presenilina 1 e 2; APOE-4: alelo E4 da apolipoproteína E; TREM-2: triggering receptor expressed on myeloid cells-2.

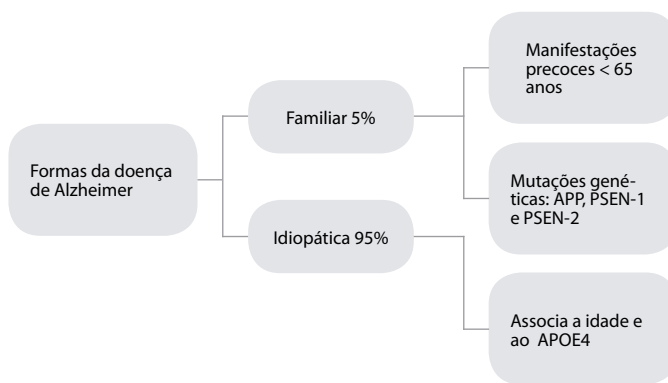


Figura 2. Formas da doença de Alzheimer. Legenda: PSEN-1/PSEN-2: presenilina 1 e 2; APOE-4: alelo E4 da apolipoproteína E.

O papel do Sistema Imune na patogenia da doença de Alzheimer

O sistema imune é responsável pelo constante equilíbrio entre agressões teciduais e defesas, desencadeando respostas rápidas e a longo prazo afim de manter a integridade e funcionalidade dos tecidos e órgãos. A defesa contra agentes agressores teciduais é mediada pelas reações iniciais da imunidade inata e pelas respostas imunes tardias da imunidade adaptativa¹⁷.

A imunidade inata ou natural confere a primeira linha de defesa do organismo contra agentes agressores teciduais. Dentre os componentes da imunidade inata incluem: as barreiras físico-químicas (epitélios e agentes antimicrobianos), células apresentadoras de antígenos (APCs) e fagócitos (células dendríticas, macrófagos, monócitos e neutrófilos), células Natural Killer (NK), mastócitos, basófilos e eosinófilos. E ainda moléculas plasmáticas efetoras como as proteínas do sistema complemento, proteínas de fase aguda e citocinas¹⁸. Os componentes exclusivos da imunidade adaptativa são células denominadas linfócitos e seus produtos secretados, tais como anticorpos e citocinas. A ativação da resposta imune se desencadeia a partir de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) compartilhados por patógenos microbianos, os quais são reconhecidos por receptores de reconhecimento de antígenos presentes na superfície de diversos tipos de leucócitos, especialmente pelas células apresentadoras de antígenos (APCs)¹⁹.

A inflamação é uma resposta imune inata projetada para proteger o hospedeiro de patógenos e agentes nocivos tissulares. Entretanto, a ativação do sistema imune e inflamação desencadeadas por processos de lesão e destruição celular no Sistema Nervoso Central, provavelmente devido a deposição

de peptídeos beta-amiloide, desempenham um papel notável na patogênese da doença de Alzheimer¹⁹. Células do sistema imune inato residentes no cérebro, tais como a Micróglia e os Astrócitos, expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) capazes de reconhecer substâncias nocivas para os tecidos tais como: PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) e DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) que induzem ativação imunológica e neuroinflamação^{19,20}.

A micróglia e os astrócitos expressam diferentes tipos de receptores similares a Toll (TRLs), grupo de receptores transmembrânicos expressos nas células da imunidade inata essenciais para o reconhecimento de moléculas associadas a patógenos e de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual, fundamentais na modulação da resposta inflamatória²⁰. Evidências crescentes sugerem que proteínas desdobradas e agregadas, no cérebro, se ligam a receptores de reconhecimento de padrões na micróglia e astrócitos e desencadeiam uma resposta imune inata, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios e neuroinflamação, que contribuem para a progressão e gravidade da doença de Alzheimer²¹.

Outro volumoso grupo de moléculas de intercomunicação e sinalização celular são as citocinas, as quais podem ser produzidas a partir da ativação de micróglia e astrócitos no sistema nervoso central (SNC) contribuindo diretamente para o processo de neuroinflamação. Posteriormente a uma exposição de agregados β -Amiloide (β A), a micróglia produz citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-12) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)²².

Somado a estes fatores influentes na patologia da DA, o estresse oxidativo resultante da produção de intermediários reativos de oxigênio (ROIs) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) desempenha papel fundamental na neuroinflamação. A produção abundante de radicais livres gera danos ao sistema de membranas neuronais com consequente peroxidação de lipídeos e oxidação das proteínas membranares^{21,22}.

Apesar de ser a imunidade inata a mais comumente associada a DA, pesquisas também demonstram o envolvimento, em menor grau, da imunidade adaptativa na patogênese da doença. Aparentemente há uma diminuição, a nível periférico, dos linfócitos T, fenômeno que foi observado no sangue de alguns pacientes com DA²³.

O papel das respostas imunes na patogenia da doença de Alzheimer ressaltando-se os mecanismos de ação e consequências patológicas está resumido e ilustrado na tabela 1, logo a seguir.

Tabela 1. O papel das respostas imunes inata e adaptativa na patogenia da doença de Alzheimer.

Elemento imonológico	Mecanismo de Ação	Consequências patológicas	Referências
Imunidade Inata			
Células Dendríticas	Conexão entre as imunidades inata e adaptativa como de célula apresentadora de antígeno e produção de citocinas pró-inflamatórias.	Conexão entre as imunidades inata e adaptativa como de célula apresentadora de antígeno e produção de citocinas pró-inflamatórias.	24, 25
Monócitos	Diferenciam em macrófagos/micróglia, fagocitam restos teciduais, produção de ROIs e citocinas pró-inflamatórias.	Liberam espécies reativas de oxigênio (EROs) e Óxido Nítrico durante a fagocitose.	24, 25
Micróglia	Reconhecimento de sinais de perigo no SNC. Regulação da homeostase no SNC. Resposta aguda local no SNC mediada por moléculas inflamatórias.	Estimula a ativação da cascata do complemento com consequente dano celular. O fenótipo ativado libera substâncias neurotóxicas e citocinas pró-inflamatórias no SNC.	26, 27
Astrócitos	Reconhecimento, degradação e depuração de peptídeos beta amiloide.	Produção de fatores pró-inflamatórios: interleucina, leucotrieno, fator de complemento e proteases.	24, 25
Imunidade Adaptativa			
Linfócitos B/Plasmócitos	Peptídeos β amiloide estimulam as células B a produzirem anticorpos anti- β amiloide.	Anticorpos anti- β amiloide ativam células da glia desencadeando uma resposta imune.	26, 29
Linfócitos T CD4+	Migração para o cérebro, levando à interação com células locais e reconhecimento de antígenos peptídicos via MHC II.	Células T CD4+ induzem a diferenciação de subtipos distintos de micróglia, expressão de MHCII influencia células T a minimizarem os danos da DA.	30, 31
Linfócitos T CD8+	Interação com subtipos específicos de micróglia associadas a placa de beta amiloide, reconhecimento de antígenos peptídicos via MHC I.	Modula a resposta da micróglia frente aos depósitos de beta amiloide.	32, 33

O papel da Micróglia, Astrócitos e dos Mediadores Pró-inflamatórios na Neuroinflamação

As micróglia são células com alta capacidade de fagocitose presente no SNC, variando entre três formas de acordo com a necessidade local. Sua forma ameboide permite livre movimentação no tecido nervoso, porém sem induzir inflamação

local, apenas age na modelação neuronal, sendo mais prevalente na formação do SNC. Outra configuração é a ramificada, esta já está em maior quantidade em cérebros adultos, sendo responsável por manter o equilíbrio imunológico neste³⁴.

Sua terceira conformação é a micróglia ativa, que tem alta habilidade em fagocitose e apresentação de antígenos. Este fenótipo celular produz fatores pró-inflamatórios como citocinas, radicais livres, neurotoxinas podendo estimular a deposição de proteínas no SNC e provocar disfunção do sistema imune³⁵. Em resposta aos estímulos inflamatórios, a micróglia ativa libera mais moléculas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e óxido nítrico, levando a um circuito neuroinflamatório. A ativação dessa célula da glia pode ocorrer devido diversas condições, como lesões cerebrais, infecções, agregação de peptídeos e quaisquer outros elementos que podem causar danos ao SNC denominados, recentemente, como padrões moleculares associados a perigo³⁶. O processo de ativação das micróglias está ilustrado, a seguir, na figura 3.

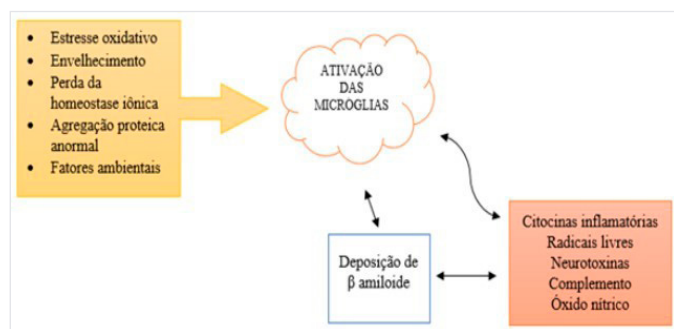


Figura 3. Processo de ativação das micróglias na doença de Alzheimer.

Outra célula da glia, o astrócito, participa na manutenção do equilíbrio cerebral. Esta é reconhecida pela captura de glutamato, evitando assim o acúmulo desse neurotransmissor e consequente neurotoxicidade³⁷. Além disso, os astrócitos são responsáveis por conduzir as micróglias para áreas onde são necessárias. A ativação crônica ou desregulada da micróglia em indivíduo portador de doença neurodegenerativa pode levar à produção de mediadores pró-inflamatórios e diversas espécies reativas de oxigênio (EROs) que atingem o tecido nervoso do SNC provocando neurodegeneração. Dessa forma, a partir das lesões oxidativas e da redução do metabolismo energético, relaciona-se a potencialização da disfunção e morte neuronal com a formação de EROs no desenvolvimento da demência³⁸.

Entre as principais moléculas inflamatórias associadas à patogenia da DA estão as citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

A IL-1 β , em particular, é uma das principais, colaborando para a evolução da DA devido ao estímulo para a produção de peptídeo β amiloide neurotóxico, o aumento da fosforilação de proteína tau, a ativação de mais micróglias e astrócitos, liberando maior quantidade de citocinas, além de estimular a síntese de óxido nítrico³⁹. Dessa forma, essas moléculas têm relevância primordial na formação de um ambiente nocivo no SNC, contribuindo para a neurodegeneração.

Mecanismos da Neuroinflamação e Neurodegeneração

A neuroinflamação ocorre quando há dano tecidual causado principalmente por compostos neurotóxicos, o que gera um conjunto de reações dinâmicas e complexas com consequências protetoras e nocivas⁴⁰. Os mecanismos que contribuem para neuroinflamação e neurodegeneração são diversos, compondo assim um cenário multifatorial para o estado inflamatório na DA. Várias proteínas que surgem durante a neurodegeneração, incluindo β -amiloide, tau, proteínas de choque térmico e cromogranina, entre outras, agem como padrões moleculares associados ao perigo que, mediante o envolvimento de receptores de reconhecimento de padrões, induzem vias de sinalização inflamatória e, por fim, levam à produção e liberação de mediadores capazes de provocar lesões teciduais e neurodegeneração⁴¹.

O peptídeo β amiloide (A β) resulta da clivagem de aminoácidos por meio da sua proteína percussora APP. Diversos estudos buscam esclarecer a função deste subproduto em indivíduos normais a fim de correlacionar suas modificações nas síndromes demenciais. Evidências recentes detectaram o A β como parte da resposta imune inata sugerindo a deposição deste peptídeo como secundária a uma infecção vigente no organismo do indivíduo⁴². Dentre os patógenos virais capazes de regular positivamente a geração de A β destaca-se o vírus herpes simples 1 (HSV1) encontrado em agregados as placas amiloidais no cérebro de pacientes com DA⁴³.

Em pessoas saudáveis durante a atividade neuronal é possível encontrar A β que são liberados das vesículas intracelulares no espaço extracelular e não são passíveis de danos neurológicos, sendo necessário para a plasticidade e memória⁴⁴. Desta forma diferentes moduladores incluindo o local da clivagem de APP que podem gerar frações A β neurotóxicas como o peptídeo A β 1-16 e mutações em genes codificadores de APP, a saber PSEN1 e PSEN2, são vias que aumentam a proporção de A β no SNC contribuindo diretamente para a agregação característica da DA⁴⁵.

Normalmente a micróglia participa na manutenção das sinapses no SNC, já na vigência de patógenos ou estímulos inflamatórios ela adquire sua forma amebóide reativa⁴⁶. Em

seu estado normal, a micróglia expressa todos os receptores similares a Toll (TLR) em baixa quantidade, porém, após ativação, a expressão destes receptores aumenta, ampliando a capacidade da micróglia em reconhecer e ser ativada pelos PAMPs ou DAMPs, gerando inflamação e, assim, exercendo sua função de imunovigilância no cérebro⁴⁷. Um desequilíbrio fisiológico no SNC induz a sua ativação aumentando assim a capacidade fagocitária e a produção de citocinas inflamatórias. Essa transformação é evidente no envelhecimento e na neurodegeneração, onde estudos evidenciam a reatividade de micróglia e astrócitos a peptídeos β amiloides e formação de placas β amiloides e emaranhados neurofibrilares no SNC⁴⁸.

Além dos TLR, já citados anteriormente, outros PRRs presentes na micróglia são os inflamassomos. Esses, em consequência à ativação das micróglia, estão envolvidos na ativação da enzima caspase 1, a qual é fundamental para a produção de IL-1 β e IL-18⁴⁹. Os inflamassomos predominantes na degeneração nervosa são as proteínas NLR, em especial a NLRP3. Esta é ativada pelos β A intracelulares, o que resulta na liberação de IL-1 β , instaurando o quadro inflamatório⁵⁰. Estudos demonstram maior expressão de NLRP3 e NLRP1 em monócitos de pacientes com DA, coincidente com níveis elevados de IL-1 β , afirmando a importância dessas proteínas⁵¹.

A neuroinflamação no SNC acaba se resumindo em um ciclo vicioso, no qual os β A estimulam a micróglia a partir de diversas vias, como a via dependente de fator nuclear kappa B (NF κ B) e a via MAPK (proteína cinase ativada por mitógenos), o que resulta na liberação de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6. O estado inflamatório exacerbado estabelecido contribui para a disfunção e morte de células do SNC⁵². O possível papel da micróglia nos processos de neuroinflamação e neurodegeneração na DA é ilustrado, logo a seguir, na figura 4.

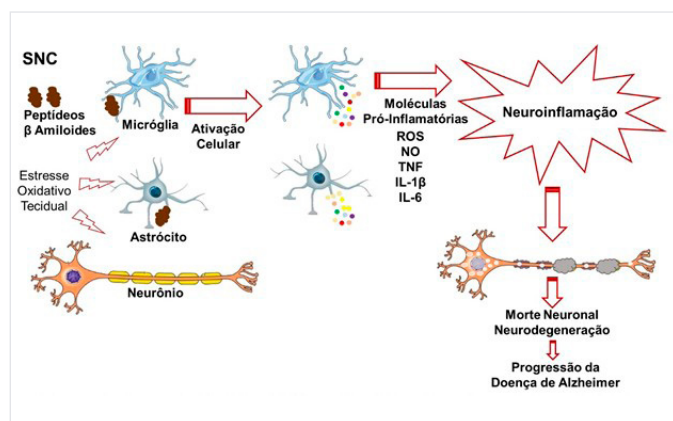


Figura 3. Processo de ativação das micróglia na doença de Alzheimer.

Estratégias terapêuticas para modular a Neuroinflamação na doença de Alzheimer

A primeira estratégia terapêutica elaborada para a DA tem como mecanismo de ação a inibição da acetilcolinesterase (AChE). Esses medicamentos aumentam a quebra das APPs pela fração alfa da enzima secretase, o que gera fragmentos solúveis de β A, os quais são então fagocitados e eliminados pela micróglia. Dessa forma, o estímulo à alfa secretase diminui a deposição de β A no SNC⁵³. A medicação inicial com essa ação, lançada em 1993, foi a tacrina, que atualmente tem seu uso limitado devido à alta toxicidade hepática. As drogas mais recentes no mercado para o tratamento da são a donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina⁵⁴.

Alguns estudos associam a progressão da DA com a ação da insulina no SNC, a qual aumenta a quebra da APP e a hiperfosforilação da proteína tau. Foi evidenciado ainda que beta amiloides estimulam a resistência a esse hormônio, aumentando os seus níveis séricos e formando um ciclo que acelera a neurodegeneração⁵⁵. No entanto, a deficiência de insulina também apresenta influencia na DA, o que pode ser confirmado pelo fato de portadores tanto de diabetes tipo 1, quanto tipo 2, terem maiores chances de desenvolver a doença⁵⁶. Dessa forma, cada vez mais estuda-se terapêuticas nessa linha de pensamento, como o uso de insulina intranasal nos casos de deficiência hormonal, e de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon e metformina, para indivíduos com insulinoresistência⁵⁷.

Outra área muito estudada é a de fitoquímicos, incluindo polifenóis, cuja ação antioxidante e anti-inflamatória diminui a inflamação neuronal, contribuindo para uma melhor função cognitiva⁵⁸. Esses compostos inibem a agregação de β A, a hiperfosforilação da proteína TAU e a produção de citocinas, sendo, portanto, agentes neuroprotetores. Alguns exemplos desses fitoquímicos são a cúrcuma, as catequinas, o licopeno, o resveratrol, blueberrys, chá verde e ginkgo biloba⁵⁹.

Outros medicamentos que têm sido sugeridos em estudos são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), principalmente o ibuprofeno, diclofenaco e indometacina. Essas drogas diminuem o estado inflamatório no SNC a partir da inibição da ciclooxigenases (COX), além de inibirem as vias de ativação da micróglia⁶⁰. Toda via, tem sido demonstrado que os AINEs diminuem o risco de desenvolver a doença, mas não são eficazes em atrasar o progresso dessa após instalada⁶⁰.

Conclusão

Estudos evidenciaram que a patogenia da doença de Alzheimer envolve a deposição de proteína beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau no SNC, as quais são potencial-

izadas por estados inflamatórios (neuroinflamação) capazes de gerar neurodegeneração e progressão da doença. As principais células envolvidas neste processo são a micróglia e os astrócitos no SNC, que a partir da liberação de mediadores inflamatórios geram um processo cíclico de estímulo à neuroinflamação, levando a níveis cada vez maiores de lesão, degeneração e morte neuronal. Dessa forma, um maior entendimento sobre a etiopatogenia do processo de neuroinflamação é imperativo para que novas e mais eficazes opções terapêuticas sejam criadas.

Referências

- Holtzman DM, John CM, Goate A. Alzheimer's disease: The challenge of the second century. *SciTransl Med*. 2011;3(77):77.
- Neto HA (org.). A Disease Called Alzheimer. *Mirabilia Medicinæ* 09 (2017/2). V UNESC Medical Humanities Seminar V Seminário UNESC de Humanidades Médicas V Seminário UNESC de Humanidades Médicas Jul-Dez 2017/ISSN 1676-5818.
- Korolev IO. Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review. *Medical Student Research Journal*. 2014;4(1):24-33
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;362:329-344.
- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.
- Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2013;33(4):313-19.
- Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS*. 2008;30(1 Supl).
- Takada LT. Imunidade inata e inflamação na patogênese da doença de Alzheimer. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2017;75(9).
- Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):358-72.
- Heneka, MT et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388-405.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):114.
- Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2014;75:563-573.
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JSK, Younkin S, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl Med*. 2013;368(2):117-127.
- Jiang T, Yu JT, Zhu XC, Tan MS, Gu LZ, Zhang YD, Tan L. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 knockdown exacerbates aging-related neuroinflammation and cognitive deficiency in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Neurobiol Aging*. 2014;35(6):1243-51.
- Adwan L, Zawia NH. Epigenetics: A novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013;139(1):41-50.
- Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetics of aging and alzheimer's disease: Implications for pharmacogenomics and drug response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):30483-30543.
- Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1164-71.
- Heneka, MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*. 2015;16(3):229-236.
- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14:463-477
- Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-like receptors expression signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: Towards future therapeutic application. *Mediators Inflamm*. 2010;497987.
- Gadoth N, Gobel HH. Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology. Humana Press. 2011.
- Couturier J, Page G, Morel M, Gontier C, Claude J, Pontcharraud R, Fauconneau B, Paccalin M. Inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase strongly decreases cytokine production and release in peripheral blood mononuclear cells from patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(4):1217-1231.
- Schettters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, VanKooyk Y. Neuroinflammation: micróglia and T cells get ready to tango. *Front Immunol*. 2017;8:1905.
- Kinoshita D. Alterações do sistema imunológico relacionadas ao envelhecimento e suas consequências. *Revista da Universidade Ibirapuera - São Paulo*. 2014;6:11-19
- Bajramovic JJ. Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(1):4-24
- Gonçalves MV. Caracterização da resposta imune periférica na doença de Alzheimer. Dissertação de mestrado em Bioquímica, apresentada ao Departamento Ciências da Vida da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. 2012.

27. Tejera D, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease: the good, the bad and the ugly. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(4):370-80.
28. Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yin MY, Lau LT, et al. Astrocytes: implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(1): 67-80.
29. Bhamra MS, Ashton NJ. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: are inflammatory molecules the answer? *Electrophoresis*. 2012;33(24):3598-607.
30. Andreasson KI, Bachstetter AD, Colonna M, Ginhoux F, Holmes C, Lamb B, et al. Targeting innate immunity for neurodegenerative disorders of the central nervous system. *J. Neurochem*. 2016;138:653-693.
31. Guillot-Sestier MV, Town T. Innate immunity in Alzheimer's disease: a complex affair. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):593-607.
32. Unger MS, Marschallinger J, Kaindl J, Klein B, Johnson M, Khundakar AA, Rossner S, Heneka MT, Couillard-Despres S, Rockenstein E, et al. Double cortin expression in CD8+ T-cells and microglia at sites of amyloid-beta plaques: A potential role in shaping plaque pathology? *Alzheimers Dement*. 2018;14(8):1022-37.
33. Marsh SE, Abud EM, Lakatos A, Karimzadeh A, Yeung ST, Davtyan H, et al. The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:E1316-1325.
34. Cai Z, Hussain MD, Yan L-J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2014;124(5):307-321.
35. Kraft AD, Harry GJ. Features of microglia and neuroinflammation relevant to environmental exposure and neurotoxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(7):2980-3018.
36. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu. Rev. Immunol*. 2017;35:441-68.
37. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron*. 2008;60(3):430-40.
38. Martin LJ. Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;107:355.
39. Dursun E, Gezen-Ak D, Hanagasi H, Bilgic B, Lohmann E, Ertan S, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2015;15(283):50-7.
40. Payão SLM, Gonçalves GM, de Labio RW, Horiguchi L, Mizumoto I, Rasmussen LT, et al. Association of interleukin 1b polymorphisms and haplotypes with Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2012;247(1-2):59-62.
41. Eisele YS, Fritsch SK, Hamaguchi T, Obermüller U, Fuger P, Skodras A et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci*. 2014;34:10264-10273.
42. Bisht K, Sharma K, Tremblay ME. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*. 2018;9:9-21.
43. Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M. Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect*. 2015;17(8):549-556.
44. Saido T, Leissring MA. Proteolytic degradation of amyloid beta-protein. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2012;2(6):a006379.
45. Barber RC. The genetics of Alzheimer's disease. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2466210.
46. Lannes N, Eppler E, Etemad S, Yotovskii P, Filgueira L. Microglia at center stage: a comprehensive review about the versatile and unique residential macrophages of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8(69):114393-413.
47. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):1-10.
48. Ghosh S, Wu MD, Shaftel SS, Kyrkanides S, LaFerla FM, Olschowka JA, O'Banion MK. Sustained interleukin-1 over expression exacerbates tau pathology despite reduced amyloid burden in an Alzheimer's mouse model. *J Neurosci*. 2013;33(11):5053-64.
49. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13(6):397-411.
50. Cox DJ, Field RH, Williams DG, Baran M, Bowie AG, Cunningham C, Dunne A. DNA sensors are expressed in astrocytes and microglia in vitro and are upregulated during gliosis in neurodegenerative disease. *Glia*. 2015;63(5):812-25.
51. Saresella M, La Rosa F, Piancone F, et al. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener*. 2016;11:23.
52. Koistinaho J, Malm T, Goldstein G. Glycogen synthase kinase-3beta: a mediator of inflammation in Alzheimer's disease? *Int J Alzheimers Dis*. 2011;129753.

53. Mahdavi M, Saeedi M, Gholamnia L, Jeddi SAB, Sabourian R, Shafiee A, Foroumadi A, Akbarzadeh T. Synthesis of Novel Tacrine Analogs as Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Heterocyclic Chem.* 2017;54:384–390.
54. Viegas FPD, Simões MCR, Rocha MD, Castelli MR, Moreira MS, ViegasJunior C. Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. *Rev. Virtual Quim.* 2011;3(4):286-306.
55. Stanley M, Macauley S, Holtzman D. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? *J. Exp. Med.* 2016;213(8):1375–1385.
56. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman E. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. - Neurol.* 2011;6(10):551–559.
57. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog. Neurobiol.* 2013; 108:21–43.
58. Thanthaeng N, Poulouse SM, Miller MG, Shukitt-Hale B. Preserving brainfunction in aging: The anti-glycative potential of berry fruit. *Neuromolecular Medicine.* 2016;18(3):465–473.
59. Uribarri J, delCastillo MD, de laMaza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and theirrole in health and disease. *Advances in Nutrition.* 2015;6(4):461–473.
60. Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketsos CG, Ashe KH, Brandt J, Craft S, Evans DE, Green RC, Ismail MS, Martin BK, Mullan MJ, Sabbagh M, Tariot PN, ADAPT Research Group. Extended results of the Alzheimer's diseaseanti-inflammatory prevention trial. *Alzheimer's & Dementia.* 2011;7(4):402–411.

Otimização da extração assistida por ultrassom de compostos fenólicos totais e flavonoides a partir dos frutos de acerola (*Malpighia* sp.)

Optimization of ultrasound-assisted extraction of total phenolic compounds and flavonoids from acerola fruits (*Malpighia* sp.)

Blenda Saad Lima da Costa¹, Janne Lourrany Correia da Costa Vieira¹, Alessandra Marques Cardoso^{1,2}, Leonardo Luiz Borges^{1,3}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

² Faculdade da Polícia Militar – FPM

³ Universidade Estadual de Goiás – UEG

Resumo

A acerola (*Malpighia* sp.) é originária das Antilhas, pertence à família botânica Malpighiaceae, dentre aos seus constituintes pode-se citar a vitamina C, carotenoides, ácidos fenólicos, furanos, ácido clorogênico, galato de epigallocatequina, epicatequina, procianidina, carboidratos, proteínas, fósforo, cálcio, ferro, riboflavina, fibra, lipídios, tiamina, piridoxina, flavonoides (flavanonas, flavonóis, rutina e antocianinas) e compostos voláteis, os quais podem estar relacionados com suas atividades antifúngica, antibacteriana, antianêmica, adstringente e também nutricional. Dentre as técnicas de extração de compostos bioativos, destaca-se a extração assistida por ultrassom, por ser uma técnica rápida, de baixo custo e ambientalmente viável. Uma importante estratégia para obtenção de melhores condições de extração para extratos hidroalcoólicos é a otimização que utiliza a metodologia de superfície de resposta (MSR). Neste estudo, utilizou-se o planejamento fatorial Box-Benken para avaliar os possíveis efeitos de tempo, graduação alcoólica (etoh) e proporção sólido: líquido (PSL) sobre a concentração de fenóis totais (FT) e flavonoides (Fv) extraídos da espécie *Malpighia* sp. O extrato líquido de *Malpighia* sp. otimizado foi utilizado em testes antimicrobianos pela técnica de difusão em disco adaptada, sendo testado contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Os resultados da otimização do extrato de acerola obtiveram-se um $r^2_{adj}=0,9908$ para doseamento de fenóis totais e $R^2_{adj}=0,6110$ para flavonoides. Em relação aos testes antibacterianos, o extrato líquido de acerola apresentou atividade frente as 3 cepas de bactérias testadas. Obteve-se o extrato de acerola otimizado, o qual apresentou ação antimicrobiana, com isso percebe-se a necessidade de futuros estudos para identificação de quais compostos são responsáveis por desenvolver tal resultado, podendo contribuir com o desenvolvimento farmacêutico.

Palavras-Chave: Box-Behnken, Extrato líquido padronizado, Frutos do cerrado, Atividade antimicrobiana.

Abstract

Acerola is originally from the Antilles, belonging to the Malpighiaceae botanical family. Vitamin C, carotenoids, phenolics, furans, chlorogenic acid, epigallocatechin gallate, epicatechin, procyanidins, carbohydrates, substances, phosphorus, alcohol, iron include its constituents, riboflavin, fiber, lipids, thiamine, pyridoxine, flavonoids (flavanones, flavonols, rutin, and anthocyanins) and volatile compounds, which may be related to their antifungal, antibacterial, anti-anemic, astringent and also nutritional activities. Among the bioactive compound extraction techniques, including ultrasound-assisted extraction, it is a fast, low cost and environmentally viable technique. An important strategy for the best extraction conditions is the optimization that uses the response surface methodology (RSM). In this

Contato para correspondência:

Leonardo Luiz Borges

E-mail:

leonardo.cbb@pucgoias.edu.br

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 21/03/2020

Aprovado: 13/04/2020



study, use or plan the Box-Benken factorial to evaluate the possible effects of time, alcohol content (etoh) and solid: liquid density (SLD) on the concentration of total phenols (TP) and flavonoids (Fv) extracted from area Malpighia sp. Malpighia sp optimized liquid extract was used in antimicrobial tests by the adapted disc diffusion technique and was tested against Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli strains. The results of the optimization of the acerola extractor obtain an $r^2_{adj} = 0.9908$ for the complete phenol assay and $R^2_{adj} = 0.6110$ for flavonoids. Concerning the antibiotics tested, the acerola liquid extract has activity front as 3 strains of bacteria tested. Therefore, using the optimized acerola extractor or exhibiting antimicrobial action, will realize the need for future studies to identify which are the main components responsible for developing the result, use the investment with pharmaceutical development.

Keywords: Box-Behnken, Standardized liquid extract, Cerrado fruits, Antimicrobial activity.

Introdução

A acerola (*Malpighia* sp.) pertence à família botânica Malpighiaceae, é originária das Antilhas, na América Central, e presente também na América do Sul. Devido a sua fácil adaptação em climas tropicais, o Brasil tornou-se um dos maiores exportadores de acerola do mundo¹, sendo encontrada principalmente na região nordeste, e em menor concentração nas outras regiões do país².

A acerola possui em sua composição substâncias como vitamina C, carotenoides, ácidos fenólicos, furanos, ácido clorogênico, galato de epigallocatequina, epicatequina, procianidina, carboidratos, proteínas, fósforo, cálcio, ferro, riboflavina, fibra, lipídios, tiamina, piridoxina, flavonoides (flavanonas, flavonóis, rutina e antocianinas) e compostos voláteis que fornecem o aroma natural do fruto. Possui importância econômica e pode ser empregado como matéria-prima para a produção de geleias, sucos, chás, gomas, polpas e nutracêuticos³⁻⁵.

Estudos relatam que o estágio de maturação do fruto e a composição do solo em que se encontra a *Malpighia* sp podem influenciar na constituição do fruto de acerola e consequentemente em suas diversas atividades biológicas como antifúngica, antibacteriana, antianêmica, adstringente e nutricional. Outros efeitos como a atividade quimioprotetora, ação contra arteriosclerose, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e também capacidade de retardar o envelhecimento podem ser influenciados com a alteração qualitativa e quantitativa dos metabólitos secundários presentes neste fruto⁵.

A extração de compostos bioativos de espécies vegetais depende de vários fatores, como a técnica empregada, as matérias-primas utilizadas e o tipo de solvente. Dentre as técnicas convencionais, que empregam solventes orgânicos, temperatura e agitação, podemos citar maceração, hidrodes-

tilação, infusão, percolação, decocção e extração contínua a quente. Já as técnicas não convencionais as quais demandam maior tecnologia encontra-se extração em contracorrente, extração assistida por microondas, ultrassom, fluido supercrítico e turbólise^{6,7}. A extração assistida por ultrassom (US) consiste no emprego de ondas mecânicas de alta frequência⁸. Esse método extrativo ocorre por meio de um fenômeno de cavitação, em que os efeitos causados pelas ondas ultrassônicas criam um ciclo de bolhas e cavidades no líquido solvente que são responsáveis pelo cisalhamento do material vegetal, propiciando a extração de compostos bioativos^{9,10}.

As técnicas de otimização de processos, como a metodologia de superfície de resposta (MSR) representam importante estratégia para a obtenção de melhores condições em diversos processos, como em métodos extrativos de metabólitos secundários a partir de espécies vegetais. Essas ferramentas podem ser aplicadas em diversas etapas de obtenção de produtos nas áreas farmacêutica e alimentícia¹¹.

Após obtenção de extratos ricos em compostos bioativos, experimentos biológicos podem permitir a investigação de propriedades que beneficiam os seres humanos e/ou animais, sendo a avaliação da atividade antimicrobiana do extrato líquido um caminho a ser pesquisado¹².

A investigação de novos compostos com atividade antimicrobiana faz-se necessário devido ao aumento de micro-organismos resistentes às substâncias convencionais utilizadas. Diversos ensaios são realizados em plantas medicinais para avaliarem seu potencial antimicrobiano, os quais podemos citar método de difusão em ágar por poço, disco-difusão e métodos de macrodiluição e microdiluição¹³. Tais técnicas auxiliam na descoberta de novas substâncias com propriedades antimicrobianas que podem ser usadas no desenvolvimento de novos produtos eficazes e mais seguros¹².

O presente estudo teve como objetivo obter o extrato

líquido padronizado em compostos fenólicos dos frutos de *Malpighia* sp. L e avaliar a atividade antimicrobiana do extrato otimizado.

Métodos

Coleta e processamento

Os frutos foram coletados no município de Goiânia - GO (16° 40' 13.1" S 49° 19' 22.7" W) e no povoado de Luiz Alves - GO (Latitude -13,2155; Longitude -50,5779). Após coleta dos frutos lavou-se os mesmos com água corrente e armazenou-se em temperatura - 18°C. Conforme o necessário retirou-se os frutos congelados para trituração e posterior liofilização.

O processo de liofilização foi realizado em liofilizador LS3000, no qual os frutos triturados de acerola congelados foram colocados em potes de vidros e levados para o liofilizador por sete dias. Após esse período, retirou-se os potes, os mesmos foram lacrados e armazenados em freezer.

Análises quantitativas

Os experimentos executados em cada etapa das análises foram realizados em duplicatas para confirmação dos resultados.

Doseamento de fenóis totais (FT)

A determinação do teor de fenóis totais foi realizada de acordo com o método de Hagerman e Buttler adaptado¹⁴.

Para o processo extrativo de fenóis totais nas amostras, pesaram-se as massas de 0,375, 0,5 e 0,625 g do material vegetal pulverizado dos frutos liofilizados de acerola e transferiu-se para um balão de fundo chato de 50 mL e completou com solução hidroalcolica (60, 70 e 80%). A amostra foi obtida por extração assistida por ultrassom (25, 30 e 35 minutos). A solução foi filtrada em papel de filtro.

Adicionou-se em um tubo de ensaio, 2 mL de solução de Lauril Sulfato de Sódio/Trietanolamina (LSS), 1 mL de solução cromogênica de Cloreto férrico (FeCl₃) e 1 mL da amostra de extrato previamente filtrada. Após 15 min realizou-se a leitura em espectrofotômetro a 510 nm. Preparou-se o branco com 2 mL de solução de Lauril Sulfato de Sódio/Trietanolamina, 1 mL de solução cromogênica de cloreto férrico e 1 mL de água destilada.

Para a construção da curva padrão pesou-se 100 mg de ácido tânico, transferindo-o para um balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com 40 mL de metanol 50% e o restante com água destilada. Pipetou-se alíquotas de 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,4 e 0,5 mL da solução padrão, transferiu-as para tubos de ensaio contendo 2 mL de solução de LSS/Trietanolamina e 1 mL de solução cromogênica de FeCl₃.

Completo-se o volume para 4,0 mL com água destilada e os tubos foram deixados em repouso por 15 min antes de realizar a leitura em espectrofotômetro a 510 nm. Construiu-se a curva de calibração padrão (Absorbância x Concentração) de acordo com os dados obtidos.

Para calcular a porcentagem de fenóis totais presentes nas amostras analisadas utilizou-se as seguintes fórmulas:

$$C = \frac{\text{Absorbância} - A}{B}$$

$$\% \text{Fenóis totais} = c \times \frac{250}{m(g)} \times 10^{-3} \times 100$$

Em que:

C = concentração de ácido tânico em mg/mL

A = coeficiente linear da equação da reta

B = coeficiente angular da equação da reta

Doseamento de flavonoides

A determinação dos teores de flavonoides totais como equivalentes de rutina foi realizada segundo o método descrito modificado. Para extração dos flavonoides, pesou-se 0,375, 0,5 e 0,625 g da amostra, transferiu-se para um balão de fundo chato de 50 mL e completou com solução hidroalcolica (60, 70 e 80%). Colocou-se em ultrassom (25, 30 e 35 minutos) e posteriormente filtrou-se em papel filtro¹⁵.

Pipetou-se 3 mL do filtrado em um tubo de ensaio e realizou-se leitura direta em espectrofotômetro a 361 nm, utilizando-se como branco, solução hidroalcolica 70%. Essas leituras foram realizadas em triplicatas.

Para a construção da curva padrão, preparou-se uma solução de rutina a 100 µg/mL em metanol: ácido acético 0,02 M (99:1). Os pontos feitos foram de 10 a 30 µg/mL, de forma que pipetou-se alíquotas de 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5 e 0,6 mL da solução padrão e completou-se com a mistura de metanol: ácido acético 0,02 M (99:1) para 2 mL num tubo de ensaio. Realizou-se a homogeneização, fez-se a leitura em espectrofotômetro a 361 nm e construiu-se a curva de calibração padrão (Absorbância x Concentração).

Para calcular a porcentagem de flavonoides presentes nas amostras utilizou-se as seguintes fórmulas:

$$C = \frac{\text{Absorbância} - A}{B}$$

$$\% \text{Flavonoides} = C \times \frac{500}{m(g)} \times 10^{-3} \times 100$$

Em que:

C = concentração de rutina em mg/mL

A = coeficiente linear da equação da reta

B = coeficiente angular da equação da reta

Planejamento fatorial aplicado ao processo extrativo de fenóis totais e flavonoides a partir dos frutos de *Malpighia* sp.

O processo de otimização do método extrativo por ultrassom foi conduzido por meio de um planejamento experimental Box-Behnken com 3 fatores sendo três pontos centrais (15 experimentos). Foram avaliadas a influência do tempo de extração - X1 (min), proporção sólido/solvente - X2 (g/50 mL) e teor alcoólico - X3 (% v/v), na quantificação de fenóis totais e flavonoides.

Tabela 1. Fatores e respectivos níveis utilizados no processo de otimização da extração assistida por ultrassom do material liofilizado dos frutos de *Malpighia* sp.

Fator	Nível 1	
	-1	1
Tempo(min)	25	35
PSL (g/50 ml)	0,375	0,625
EtOH (%)	60	80

Legenda: PSL: proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

Análise antibacteriana do extrato líquido obtido de *Malpighia* sp

Para a obtenção do extrato líquido concentrado empregado no ensaio de atividade antimicrobiana, a melhor condição do planejamento *Box-Behnken* foi reproduzida e o extrato concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida e em banho de 40°C.

Preparo do inóculo

Cepas padrão das bactérias *Escherichia coli* (ATCC 25923) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) foram reativadas em ágar *MacConkey*, e no ágar manitol sal o *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), posteriormente foram incubadas por 24 horas, a 37° ± 1°C. Após crescimento, as colônias bacterianas foram transferidas para solução fisiológica a 0,85% (p.v) até obter turvação equivalente ao padrão 0,5 da escala de *McFarland*, que corresponde aproximadamente a 1,5 x 10⁸ UFC/mL. Posteriormente, semeou-se a suspensão bacteriana em placas de Petri em meio ágar *Mueller-Hinton*, com auxílio de *swab*.

Teste de Difusão

A avaliação da atividade antimicrobiana do extrato líquido acerola foi realizada pela técnica da difusão em ágar. Após semeadura da suspensão bacteriana, procedeu-se a abertura de sete orifícios no meio de cultura, com auxílio de um tubo de ensaio estéril 10 mL, formando poços, sendo estes preenchidos com 10, 25, 50, 100, 150, 200 e 300 µl do extrato com auxílio de pipetas semiautomáticas.

As placas foram então incubadas em estufa bacteriológica a 37 ± 1°C. Transcorrido o tempo de incubação (48 horas), procedeu-se a leitura dos diâmetros dos halos de inibição.

Resultados e Discussão

A partir dos 15 experimentos executados conforme o planejamento fatorial Box-Behnken, obteve-se os resultados referentes as concentrações de fenóis totais e flavonoides, conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Planejamento fatorial realizado em 15 experimentos desenvolvido pelo *Box-Behnken* para obtenção do extrato líquido dos frutos de acerola e suas respectivas absorvâncias de flavonoides e fenóis totais.

EtOH (%)	PSL (g)	Tempo (min)	FT	Fv
60	0,5	35	35	35
35	0,283	0,088	35	35
80	0,5	35	0,284	0,108
70	0,375	35	0,199	0,088
70	0,625	35	0,333	0,152
60	0,375	30	0,192	0,063
80	0,375	30	0,183	0,088
60	0,625	30	0,309	0,082
80	0,625	30	0,301	0,135
70	0,5	30	0,273	0,087
70	0,5	30	0,265	0,089
70	0,5	30	0,262	0,08
60	0,5	25	0,303	0,094
80	0,5	25	0,243	0,118
70	0,375	25	0,211	0,092
70	0,625	25	0,199	0,073

Legenda: FT: fenóis totais; FV: flavonoides; PSL:proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

A partir da leitura das absorvâncias dos fenóis totais do extrato líquido, o mesmo deve-se ser analisado. Portanto utiliza-se um software que permite desenvolver um modelo quadrático da extração de fenóis, sendo este a análise de variância (ANOVA).

Tabela 3: Análise de variância (ANOVA) referente ao modelo quadrático da extração de fenóis totais assistida por ultrassom a partir dos frutos liofilizados de acerola.

Fonte	Soma de quadrados	gl	F	Prob > F	p
Modelo	0,033	11	2,996E-003	137,40	0,0009
A-EtOH	8,619E-004	1	8,619E-004	39,52	0,0081
B-PSL	3,721E-003	1	3,721E-003	170,63	0,0010
C-Tempo	3,721E-003	1	3,721E-003	170,63	0,0010
AB	2,500E-007	1	2,500E-007	0,011	0,9215
AC	9,389E-004	1	9,389E-004	43,06	0,0072
BC	5,329E-003	1	5,329E-003	244,37	0,0006
A ²	4,632E-004	1	4,632E-004	21,24	0,0192
B ²	3,722E-003	1	3,722E-003	170,66	0,0010
A ² B	1,596E-003	1	1,596E-003	73,19	0,0034
A ² C	1,268E-003	1	1,268E-003	58,14	0,0047
AB ²	2,175E-004	1	2,175E-004	9,98	0,0509
Resíduo	6,542E-005	3	2,181E-005		
Falta de ajuste	7,549E-007	1	7,549E-007	0,023	0,8926
Erro puro	6,467E-005	2	3,233E-005		
Cor total	0,033	14			

Legenda: gl: grau de liberdade; FV: flavonoides; PSL: proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

Pode-se observar a partir da Tabela 3, que o modelo obtido para FT foi significativo ($p=0,009$), apresentou falta de ajuste não significativo ($p=0,8926$). Além disso, o valor de $R^2_{adj}=0,9908$ revela que o modelo em questão consegue explicar 99,08% do comportamento extrativo dos dados de fenóis totais em função dos fatores Tempo, PSL e EtOH. Assim, a partir da análise de variância (ANOVA) deste modelo, é possível considerá-lo adequado para a predição das melhores condições de extração dentro dos níveis avaliados.

A ANOVA gera uma equação que possui todas as variáveis possíveis demonstrada pelo modelo quadrático, pois através

desta equação, pode-se calcular quando houver condições de extrações diferentes desse experimento. A seguir, tem-se a equação 1 para o modelo de análise de fenóis totais.

Equação 1:

$$FT = +0.27 - 0.015 \times A + 0.030 \times B + 0.031 \times C + 2.500E-004 \times A \times B + 0.015 \times A \times C + 0.036 \times B \times C + 0.011 \times A^2 - 0.032 \times B^2 + 0.028 \times A^2 \times B - 0.025 \times A^2 \times C + 0.010 \times A \times B^2$$

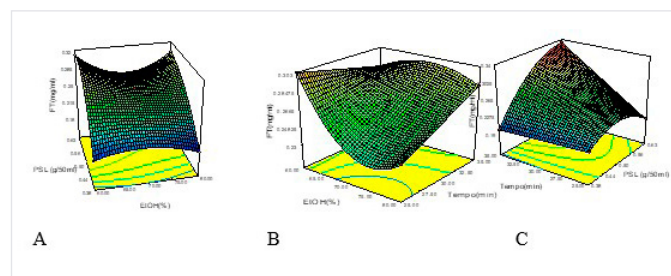


Figura 1. Gráficos de superfície de resposta representando a variação de FT em função de PSL e EtOH (A); EtOH e Tempo (B) e Tempo e PSL (C).

Legenda: FT: fenóis totais; PSL: proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

A partir da Equação 1, obteve-se o gráficos de superfície de resposta, representados na Figura 1. A melhor condição extrativa de fenóis totais ocorreu nas condições que se teve proporção sólido líquido (PSL) aproximadamente de 0,63 g/50mL e EtOH 60% obtendo-se uma concentração de FT de aproximadamente 0,32 mg/mL (figura 1A). Na Figura 1B, pode-se observar que a graduação alcoólica e tempo de extração responsáveis pelas maiores concentrações de FT (0,303 mg/ml), foram 60% e 25 min respectivamente. Já a figura 1C as variáveis consideradas foram tempo (min) e PSL (g/50mL), em que o tempo foi 35 min e PSL 0,63 g/50mL. Estas condições levaram a extrair 0,34 mg/mL de FT.

O método assistido por ultrassom para extrair compostos fenólicos de resíduos de alcachofra, no qual obtiveram maiores rendimentos dos compostos fenólicos, comprovando a eficácia da técnica de extração¹⁶.

O ultrassom para extrair polissacarídeos com atividade antioxidante das frutas de amoreira preta, de acordo esses estudos obtiveram rendimento máximo de 3,13%, mostrando que a técnica de ultrassom desempenhou uma extração eficaz¹⁷.

A extração assistida por ultrassom atualmente vem se destacando como uma excelente técnica para a obtenção de compostos bioativos, pois é possível adquirir elevada concentração dos compostos em estudos, devido método não

ser destrutível, e capaz de extrair os compostos da amostra, em menor tempo e temperatura, dependendo da análise em questão, além de reduzir o gasto de solventes que muitas técnicas convencionais ocasionam.

A análise de variância (ANOVA) abaixo, foi feita a partir das concentrações do extrato líquido dos frutos de acerola presentes na Tabela 2, semelhante a Tabela 3.

Tabela 4: Análise de variância (ANOVA) referente ao modelo quadrático da extração de flavonoides assistida por ultrassom a partir dos frutos liofilizados de acerola.

Fonte	Soma de quadrados	gl	F	Prob > F	p
Modelo	5,558E-003	4	1,390E-003	6,50	0,0076
A-EtOH	1,860E-003	1	1,860E-003	8,70	0,0145
B-PSL	1,540E-003	1	1,540E-003	7,20	0,0229
C-Tempo	4,351E-004	1	4,351E-004	2,03	0,1842
BC	1,722E-003	1	1,722E-003	8,05	0,0176
Resíduo	2,138E-003	10	2,138E-004		
Falta de ajuste	2,094E-003	8	2,617E-004	11,72	0,0810
Erro puro	4,467E-005	2	2,233E-005		
Cor total	7,696E-003	14			

Legenda: FT: fenóis totais; FV: flavonoides; PSL: proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

Neste modelo apenas os fatores EtOH, PSL, Tempo e PSL x Tempo apresentaram efeito significativo sobre a extração de flavonoides, sendo os R² adj = 0,6110, comparando com o valor de extração de FT, podemos dizer que foi inferior, pois o esperado é próximo de 1. Porém o R² adj = 0,6110 revela que o modelo para flavonoides apresenta uma explicabilidade do sistema de 61,10 %.

Assim como a equação 1, o mesmo acontece com a equação 2, a qual também é gerada pela ANOVA, e está representada abaixo, com as condições de extração de flavonoides no extrato líquido dos frutos de acerola, as quais podem ser alteradas quando houver necessidade de mudança dos valores das variáveis em questão.

Equação 2:

$$Fv = +0.096 + 0.015 \times A + 0.014 \times B + 7.375E-003 \times C + 0.021 \times B \times C$$

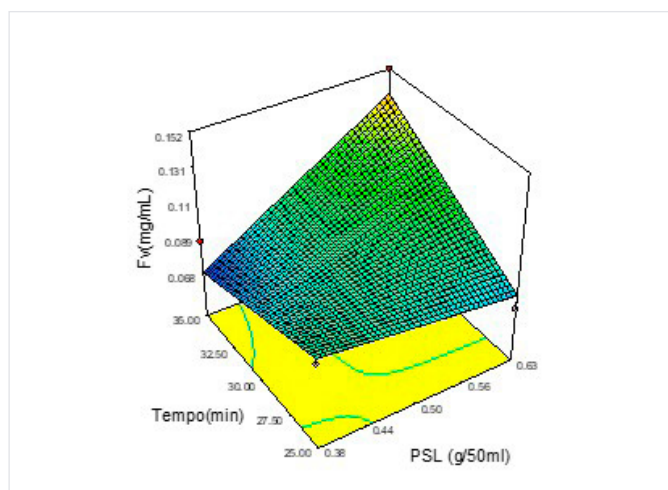


Figura 2: Gráficos de superfície de resposta representando a variação de Fv em função de PSL e Tempo.

Na Figura 2 pode-se observar as melhores condições de extração de FV, sendo o tempo de 35 min e 0,63 g/50 mL de PSL, obtendo aproximadamente 0,140 mg/mL de FV.

Segundo um estudo, o fruto analisado (ameixa) obteve melhores concentrações de flavonoides com extração a temperatura aproximadamente 60°C. Porém neste estudo o objetivo foi analisar condições intermediárias, que seriam capazes de extrair maiores concentrações de compostos fenolicos e flavonoides, diminuindo o gastos de solventes e otimizando o tempo¹⁸. Isso pode ser observado através da função de desejabilidade em que se encontrou valor de 1 (valor máximo que se pode obter nessa função), obtendo concentrações de FT (0,355826 mg/mL) e flavonoides (0,1520 mg/mL) em tempo de aproximadamente 35 minutos, PSL 0.62 g/50 mL e solução hidroalcolica de 80%.

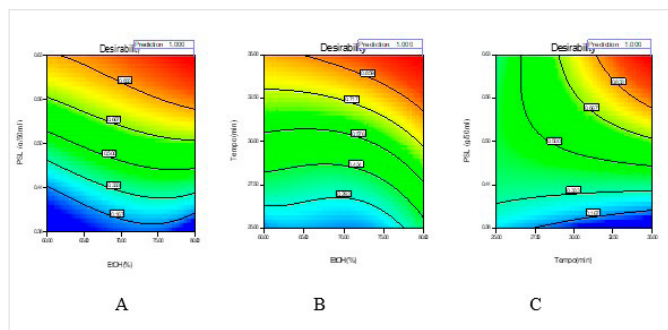


Figura 3: Gráficos obtidos com base na função de desejabilidade demonstrando as melhores condições de PSL, EtOH e tempo para extração de flavonoides e fenóis totais.

Legenda: FT: fenóis totais; FV: flavonoides; PSL: proporção sólido líquido; EtOH: etanol.

Os gráficos de contorno avaliam a variação da desejabilidade (referente a concentração de FT e Fv) em função dos fatores investigados (tempo, PSL e EtOH).

Em relação a avaliação de desejabilidade em que se tem extração de fenóis totais e flavonoides nas maiores concentrações, considerando as variáveis de tempo, EtOH e PSL obteve-se a função de desejabilidade mostrando o melhor de cada fator interferente e a concentração desejável de fenóis totais e flavonoides. Essa relação também pode ser visualizada na figura 3, no qual tem-se a figura 3A comparando a variável de PSL e EtOH, sendo que teve-se uma melhor extração com etanol 80 % e PSL de aproximadamente 0,63 g/50 mL. Já a figura 3B mostra a relação de tempo e etanol, no qual a melhor extração ocorreu com etanol 80% e tempo de 35 minutos. E na figura 3C tem-se a relação da melhor condição entre tempo (35 minutos) e PSL (0,63 g/50 mL).

No intuito de investigar o potencial antimicrobiano do extrato líquido dos frutos de acerola otimizado, realizou-se a avaliação de sua atividade frente a cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), avaliando a formação de halos de inibição de crescimento bacteriana. A seguir, tem-se a Tabela 5 com as respectivas concentrações de inibidas e diâmetros dos halos de inibição.

Tabela 5: Medidas dos halos de inibição do crescimento bacteriano encontrados na avaliação da atividade antimicrobiana do extrato dos frutos de acerola por meio do método de difusão em disco adaptado.

Bactérias	10 µl	25 µl	50 µl	100 µl	150 µl	200 µl	300 µl
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	18 mm	23 mm	20 mm	22 mm
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	19 mm	17 mm	21 mm
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	18 mm	18 mm	20 mm

Conforme a Tabela 5 verifica-se que os maiores halos formados foram obtidos com os volumes de extrato de 150 µl, 200 µl e 300 µl. Contudo obteve-se inibição com volumes menores do extrato, tendo uma pequena formação de halo. Os testes foram repetidos após uma semana, sendo que o extrato em estudo ficou armazenado em geladeira durante tal período.

O extrato dos frutos de acerola otimizado mostrou-se eficaz ao inibir a bactéria *Klebsiella pneumoniae*, que de acordo com estudos, a cepa possui uma resistência antimicrobiana vasta, de aproximadamente 95% dos antimicrobianos encontrados

no mercado farmacêutico, esta bactéria possui mecanismos próprios para inibir ação dos antimicrobianos produzindo a enzima beta-lactamases^{19,20}.

De acordo com um estudo, *E. coli* possui resistência aos antimicrobianos variável, em 17 cepas de *E. coli* testadas pelo autor somente dois antibióticos inibiram as 17 cepas, a Tobramicina (TO) e Gentamicina (GE). O extrato dos frutos de acerola otimizado foi capaz de inibir *E. coli* (ATCC 25923) em três volumes 150 µl, 200 µl e 300 µl, mostrando alto potencial antibacteriano frente a cepa em estudo²¹.

Por outro lado, um estudo realizado testando extratos brutos de cajueiro, barbatimão, aroeira, favela, fedegoso e quixaba não inibiram o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*²². E como observado na tabela 3, o extrato dos frutos de acerola foi capaz de desenvolver atividade frente a esses microrganismos. Com isso, percebe-se a necessidade de outros estudos para analisar os principais compostos do fruto da *Malpighia* sp que desenvolvem tal atividade, além de testar a otimização do mesmo em outras condições que poderão aumentar a ação antimicrobiana²².

Olaleye testou o extrato alcoólico de cálices de *Hibiscus sabdariffa* L. como um agente antibacteriano frente aos micro-organismos *Staphylococcus aureus*, *Bacillus stearothermophilus*, *Micrococcus luteus*, *Serratia marcescens*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus* e *Pseudomonas fluorescens*, tal extrato apresentou atividade antimicrobiana, sendo até mesmo comparado com a ação da estreptomicina, só que o antibiótico não inibe a *E. coli* ao contrário do extrato de *Hibiscus sabdariffa* L²³.

Conclusão

Os resultados obtidos no processo otimização do extrato líquido da acerola demonstrou que os flavonoides e fenóis presentes no fruto podem ser extraídos em condições semelhantes, obtendo teores significantes. O extrato líquido da acerola otimizado apresentou atividade antibacteriana avaliada pelo método de difusão contra cepas de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Escherichia coli* (ATCC 25923) em diferentes concentrações. Portanto estudos deverão ser desenvolvidos para identificar quais compostos ativos que oferecem ação antimicrobiana ao extrato líquido. Posteriormente estabelecer condições de controle de qualidade para o material vegetal, pois a partir da geração de informações deste extrato líquido, pode-se estabelecer quais aplicações possíveis de desenvolver com extrato líquido do fruto acerola.

Referências

1. Firmo WDCA, Menezes VAM, Passos CEDC, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL, et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cad. Pesq.* 2011;18(n.º esp.): 90-95.
2. Malpighia in Flora do Brasil 2018 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro [acesso em 18 out 2018]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB596781>.
3. Freitas CAS, Maia GA, Costa JMC, Figueiredo RW, Sousa PHM. Acerola: produção, composição, aspectos nutricionais e produtos. *R. Bras. Agrociência.* 2006;12(4):395-400.
4. Castro ASB. Atividade farmacológica de extratos de abacate (*Persea americana miller*), acerola (*Malpighia emarginata d.c.*) e do flavonóide naringina no tratamento da dislipidemia. Minas Gerais. Dissertação [Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola] – Universidade Federal de Viçosa; 2012.
5. Reis IAO, Santos SB, Pereira FDS, Sobral CRS, Freire MG, Freitas LS, et al. Extraction and Recovery of Rutin from Acerola Waste using Alcohol-Salt-Based Aqueous Two-Phase Systems. *Sep Sci Technol.* 2014;49(5): 656–63.
6. Oliveira VB, Zuchetto M, Oliveira CF, Paula CS, Duarte AFS, Miguel MD, et al. Efeito de diferentes técnicas extrativas no rendimento, atividade antioxidante, doseamentos totais e no perfil por CLAE-DAD de *dicksonia sellowiana* (presl.). Hook, dicksoniaceae. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2016;18(1), Suppl. I:230-239.
7. Soquetta MB, Terra L de M, Bastos CP. Green technologies for the extraction of bioactive compounds in fruits and vegetables. *CYTA - J Food.* 2018;16(1):400–12.
8. Chemat, F, Khan, MK. Applications of ultrasound in food technology: processing, preservation and extraction. *Ultrasonics sonochemistry.* 2011;18(4):813-835.
9. Vardanega R, Santos DT, Meireles MA. Intensification of bioactive compounds extraction from medicinal plants using ultrasonic irradiation. *Pharmacognosy reviews.* 2014; 8(16):88-95.
10. Patist A, Bates D. Ultrasonic innovations in the food industry: From the laboratory to commercial production. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2008; 9:147-154.
11. De Brito ES, Pinto GAS, Bruno LM, De Azeredo HMC. A metodologia de superfície de resposta (MSR) na otimização de processos biológicos: a determinação dos valores de pH e temperatura ótimos para a atividade enzimática. VI Reunião Regional Da SBBQ Nordeste. 2002; 1-4.
12. Duarte MCT. Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. *Revista Multiciência.* 2006; (7):1-13.
13. De Bona EAM, Silva Pinto FGS, Fruet TK, Jorge TCM, De Moura AC. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. *Arq. Inst. Biol., São Paulo.* 2014; 81(3): 218-225.
14. Waterman PG, Mole AS. A critical analysis of techniques for measuring tannins in ecological studies I: techniques for chemically defining tannins. *Oecologia.* 1987;72:137-147.
15. Rolim A, Maciel COM, Kaneko TM, Consiglieri VO, Salgado-Santos IMN, Velasco MVR. Validation assay for total flavonoids, as rutin equivalents, from *Trichilia catigua* Adr. Juss. (Meliaceae) and *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae) Commercial Extract. *Journal of AOAC International.* 2005;88:1015-1019.
16. Rabelo RS, Machado MT, Martínez J, Hubinger MD. Ultrasound assisted extraction and nanofiltration of phenolic compounds from artichoke solid wastes. *Journal of Food Engineering.* 2016; 178:170–180.
17. Chen C, You LJ, Abbasi AM, Fu X, Liu RH. Optimization for ultrasound extraction of polysaccharides from mulberry fruits with antioxidant and hyperglycemic activity in vitro. *Carbohydrate Polymers.* 2015;130:122–132.
18. Ghitescu RE, Volf, L, Carausu C, Bühlmann AM, Gilca IA, Popa VI. Optimization of ultrasound-assisted extraction of polyphenols from spruce wood bark. *Ultrason Sonochem.* 2015; 22:535–541.
19. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Rev. Clin Microbiol.* 2001;14(4):933-951.
20. Spanu T, et. al. Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum beta - lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):196-202.
21. Franco RM, Mantilla SPSM, Gouvêa R, Oliveira LAT. Resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* isoladas de carne e dejetos suínos. *Acta Veterinaria Brasilica.* 2010;4(1):31-36.
22. Eller SCWS, Feitosa VA, Arruda TA, Antunes RMP, Catão RMR. Avaliação antimicrobiana de extratos vegetais e possível interação farmacológica in vitro. *Ver. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2015;36(1): 131-136.
23. Olaleye MT. Cytotoxicity and antibacterial activity of Methanolic extract of *Hibiscus sabdariffa*. *J. Med. Plant. Res.* 2007;1(1):9-13.

O trabalho com produção textual no ensino médio sob o olhar da linguística do texto e da pesquisa-ação

The work with textual production in middle education under the view of textual language and research

Patricia dos Santos^{1,2}, Vaima Regina Alves Motta¹

¹ Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

² Faculdade da Polícia Militar – FPM

Resumo

O presente estudo diz respeito ao trabalho com produção textual na Educação Básica, mais precisamente com estudantes de Ensino Médio. As principais teorias que fundamentam o trabalho são a Linguística do Texto e a Pesquisa-ação. Objetivamos, neste estudo, apresentar os resultados de encaminhamento de processo de escrita desenvolvido em sala de aula, advindo da articulação entre a Linguística do Texto e a Pesquisa-ação para o trabalho com produção textual com estudantes de Ensino Médio. Nesse sentido, as reflexões aqui evidenciadas referem-se ao encaminhamento do processo de escrita pautado por referencial teórico-metodológico que privilegia a interação e a reflexão no processo de ensino e aprendizagem de textos na escola. No que tange aos resultados, entendemos que houve aprimoramento da escrita argumentativa dos estudantes investigados.

Palavras-Chave: Produção textual, Ensino médio, Linguística do texto.

Abstract

The present study concerns the work with textual production in Basic Education, more precisely with high school students. The main theories that support the work are Text Linguistics and Action Research. In this study, we aim to present the results of the forwarding of the writing process developed in the classroom, arising from the articulation between Text Linguistics and Action Research for working with textual production with high school students. In this sense, the reflections shown here refer to the forwarding of the writing process guided by theoretical-methodological framework that favors interaction and reflection in the process of teaching and learning texts at school. Regarding the results, we understand that there was an improvement in the argumentative writing of the investigated students.

Keywords: Text production, High school, Linguistics of the text.

Contato para correspondência:

Patricia dos Santos

E-mail:

profpatricia.letas@gmail.com

Conflito de interesse:

Não

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Recebido: 03/04/2020

Aprovado: 06/04/2020



Introdução

Inauguramos esta seção registrando que, em nossa pesquisa de mestrado *A intertextualidade na produção escrita de estudantes do Ensino Médio – a Linguística do Texto e a Pesquisa-ação na escola*, adotamos, dentre outros referenciais teóricos e metodológicos para o trabalho com o texto em sala de aula, a Linguística do Texto e a Pesquisa-ação. Nossa pesquisa oportunizou oficinas de produção textual a estudantes de Ensino Médio de escola da rede pública de Santa Maria-RS. Para a dinamização das oficinas, elegemos a Linguística do Texto, o *Process Writing* e a Pesquisa-ação como embasamento norteador de nossas práticas, haja vista que tais teorias concebem o texto enquanto processo de ensino e porque privilegiam o trabalho, em sala de aula, de modo participativo e corresponsável.

Assim, para o presente artigo, decidimos apresentar os resultados do passo a passo do processo de produção textual ocorrido em sala de aula, a partir dos postulados da Linguística do Texto e da Pesquisa-ação. Com isso, nosso intuito é o de, também, fomentar a discussão sobre o processo de ensino e aprendizagem de textos na Educação Básica, especialmente com estudantes de Ensino Médio. Nesse sentido, fica o convite à leitura e ao diálogo acerca das reflexões aqui evidenciadas.

De acordo com nosso entendimento, a produção de texto em sala de aula é uma atividade da mais alta importância para o conhecimento e a prática educacional de estudantes em todos os níveis de ensino. A produção textual possibilita-lhes, assim, a manifestação de suas ideias, por meio da linguagem escrita, deixando estes de serem apenas leitores, para serem, também, produtores de textos.

Logo, o que nos impulsiona investigar/estudar a produção textual na escola, considerando nossas experiências profissionais com o ensino de Língua Portuguesa e de Produção de Textos – com estudantes de Ensino Médio –, é o fato de que o texto há muito tem tido conotação e enfoque de simples produto¹⁻³. O texto é, principalmente, “processo”⁴.

Dessa forma, nós, enquanto professoras e pesquisadoras, percebemos que o trabalho de pesquisa na Escola de Educação Básica se faz extremamente relevante, haja vista a própria demanda escolar e porque entendemos que, com relação à produção de textos (orais ou escritos), a escola precisa de ações/investimentos que visem à qualificação do texto no ambiente educacional. Seguindo essa linha de raciocínio, entendemos, sobretudo, que escrever é uma atividade de interação e reflexão, logo precisa ser priorizada e administrada, pelo professor, de modo contínuo e intencional no que se refere ao encaminhamento metodológico.

Por compreendermos a importância do trabalho com produção textual, em sala de aula, na perspectiva de texto

como um processo, e no trabalho com gêneros textuais, partimos da premissa de que “aprender a produzir textos não é um trabalho solitário ou fruto de uma fagulha casual que de repente acontece como se fosse mágica” (p. 159)⁵. Afirma, ainda, “que a sala de aula nada mais é do que o encontro entre o particular e o coletivo” (p. 41)⁵.

Nessa senda, reiteramos que, por acreditarmos no trabalho e na parceria entre universidade e escola pública, aproximamos nossa pesquisa de pós-graduação do contexto escolar quando propomos pesquisa-ação. Partimos dessa concepção, pois acreditamos que um aporte teórico e metodológico voltado para o trabalho com o texto, em sala de aula, possibilita um processo de ensino e aprendizagem mais coparticipativo e mais corresponsável no que se refere aos papéis de professor e estudantes no processo de produção escrita.

Nesse viés, apresentamos, a seguir, o referencial teórico-metodológico e os principais autores que norteiam as reflexões do presente artigo. Assim, exploramos, na sequência, os postulados da Linguística do Texto com seu percurso histórico, bem como sua definição de texto, sujeito e contexto.

Linguística do Texto – Percurso Histórico

Sobre a Linguística do Texto (LT), “a linguística textual constitui um novo ramo da linguística, que começou a desenvolver-se na década de 1960, na Europa e, de modo especial, na Alemanha” (p. 15)⁶. O termo *Linguística Textual* pode ser encontrado em Cosériu em 1955, porém, no sentido que é atualmente atribuído, foi o autor Harald Weinrich em 1966-1967 quem o empregou pela primeira vez⁶.

Nesse viés, destacamos que, “anteriormente à década de 1960, as pesquisas linguísticas tinham como limite o estudo da frase – fonologia, morfologia e sintaxe frasal –, desconhecendo os aspectos semânticos e contextuais em diferentes situações de comunicação” (p. 11)⁷.

A LT, tal como pode ser concebida hoje, já passou por três grandes momentos durante sua evolução. Em seu histórico, a LT concebeu diferentes conceitos de texto⁸. Entre os anos 1960 e 1970, numa abordagem sintático-semântica, o texto era percebido como frase complexa. Seu foco de estudo era a coerência e a coesão; ou seja, nesse primeiro momento, o interesse predominante era o da análise transfrástica, limitada ao nível da frase, isto é, partia-se da frase para o texto, exatamente por preocuparem-se com as relações que se estabelecem entre frases e períodos, de forma a construir unidade de sentido⁹.

Na segunda metade dos anos 1970, com o surgimento de teorias comunicativas, adotou-se a concepção de texto como ato de fala complexo, tido como parte do processo e não mais como um produto acabado (perspectiva pragmática)⁸. Nesse

segundo momento, entendeu-se a descrição da competência textual, tida como a competência específica do falante⁹. “Postulava-se o texto como unidade teórica formalmente construída, em oposição ao discurso, unidade funcional, comunicativa e intersubjetivamente construída” (p. 249)⁹.

Já nos anos 1980, ampliou-se a ideia de coerência – fenômeno construído em situação de interação em decorrência de aspectos linguísticos, cognitivos e socioculturais⁸. Nesse terceiro momento, o texto passa a ser entendido em seu contexto de produção e a ser compreendido como um processo, resultado de operações comunicativas e processos linguísticos em situações sociocomunicativas⁹.

Essa nova etapa no desenvolvimento da Linguística de Texto decorre de uma nova concepção de língua – não mais um sistema virtual autônomo, um conjunto de possibilidades, mas um sistema real, usado em determinados contextos comunicativos –; e um novo conceito de texto – não mais encarado como um produto pronto e acabado, mas um processo, uma unidade em construção. A LT, nesse estágio de sua evolução, assume nitidamente uma feição interdisciplinar, dinâmica, funcional e processual¹⁰.

Ainda em consonância, “a partir da década de 1980, a ‘virada cognitiva’ da LT fez ver o texto como o resultado da ativação de processos mentais” (p. 318)⁸. Contudo, em 1990, aconteceu a chamada “virada discursiva” e, numa perspectiva bakhtiniana, a LT incorporou uma concepção sociocognitiva interacional/dialógica da língua.

Portanto, na concepção interacional (dialógica) da língua, na qual os sujeitos são vistos como atores/construtores sociais, o texto passa a ser considerado o próprio *lugar* da interação e os interlocutores, sujeitos ativos que – dialogicamente – nele se constroem e por ele são construídos (p. 44)¹¹.

Por compreender a língua numa perspectiva dialógica, isto é, de interação, entende-se que o texto vem a ser esse lugar de interação entre os sujeitos que, por sua vez, são considerados ativos, no texto se constroem e pelo texto são construídos. Nesse ínterim, tanto autor quanto leitor do texto são percebidos como protagonistas, os quais interagem por meio da materialidade linguística.

No final da década de 1970, a palavra de ordem não era mais a gramática de texto, e sim a noção de textualidade¹⁰. Foram propostos sete critérios de textualidade, a saber: coesão, coerência, intencionalidade, aceitabilidade, informatividade, situacionalidade e intertextualidade¹².

Afirma-se que a Linguística do Texto “dispõe de um dogma de fé: o texto – unidade linguisticamente superior à frase – e

uma certeza: a gramática de frase não dá conta do texto” (p. 16)¹³. No que tange à Linguística do Texto:

[...] como toda e qualquer ciência, tem evidentemente os seus limites. Sua preocupação maior é o texto, envolvendo, pois, todas as ações linguísticas, cognitivas e sociais envolvidas em sua organização, produção, compreensão e funcionamento no seio social. Tais questões, contudo, só a interessam na medida em que ajudam a explicar o seu objeto de estudo - o TEXTO - e não a sociedade, a mente, a História, objetos que são de outras ciências afins (p. 2)¹⁴.

O que se propõe é que se entenda que o interesse maior da Linguística do Texto é o texto e tudo o que lhe diz respeito: seu modo de produção, de recepção e de interpretação, envolvendo, também, escritor e leitor, ou seja, quem produz e quem recebe o texto¹⁴.

Apresentamos, na sequência, as definições de importantes conceitos para a Linguística do Texto: conceito de texto, conceito de sujeito e conceito de contexto. Tais definições e esclarecimentos revelam nosso ponto de vista acerca de importantes questões que envolvem a sala de aula: o texto, o estudante e seu contexto de produção.

Definição de texto, sujeito e contexto

Acerca dos postulados sobre o texto, afirma-se “que o falante [...] se comunica através de textos e não de frases” (p. 12)⁷, haja vista que a LT trata dos processos e regularidades gerais e específicos, segundo os quais se produz, constitui, compreende e descreve o fenômeno texto. O texto é uma ocorrência comunicativa e a LT, por sua vez, “trata o texto como um ato de comunicação unificado num complexo universo de ações humanas” (p. 33)⁷.

Evidencia ainda que, justamente por se apresentar a Linguística do Texto como o estudo das operações linguísticas e cognitivas relativas ao texto, o próprio texto ativa estratégias, expectativas e conhecimentos linguísticos e não linguísticos. A LT assume, assim, importância decisiva no ensino de língua⁷. De maneira mais enfática, o estudioso propõe que se veja a LT como “o estudo das operações linguísticas e cognitivas reguladoras e controladoras da produção, construção, funcionamento e recepção de textos escritos ou orais” (p. 33)⁷.

Dessa forma, existe uma concepção segundo a qual a escrita é vista como produção textual, cuja realização exige do produtor a ativação de conhecimentos e a mobilização de várias estratégias. Isso significa que o produtor “pensa” no que vai escrever e em seu leitor, depois escreve, lê, revê ou reescreve em um movimento constante guiado pelo princípio interacional³.

Nesse viés, defende-se que o texto seja entendido como objeto central do ensino. Para a estudiosa, interessa que sejam priorizados, nas aulas de língua portuguesa, exercícios de leitura e produção de textos, os quais auxiliam o estudante a pensar sobre os usos da língua nas diversas situações de interação¹⁴.

A definição de texto deve levar em conta alguns princípios fundamentais. Esses princípios concentram-se em: a) a produção textual é uma atividade verbal, pois os falantes, ao produzirem um texto, estão efetuando ações; b) a produção textual é uma atividade verbal consciente, ou seja, é uma atividade intencional, pois o falante dará a entender seus propósitos, sempre considerando as condições em que tal atividade é realizada; e c) a produção textual é uma atividade interacional, haja vista que os interlocutores estão envolvidos, de diferentes maneiras, nos processos de construção e interpretação de textos⁹. Sobre o conceito de sujeito, apresentamos as palavras:

[...] à concepção de língua como *lugar de interação* corresponde a noção de sujeito como entidade psicossocial, sublinhando-se o caráter ativo dos sujeitos na produção mesma do social e da interação e defendendo a posição de que os sujeitos (re)produzem o social na medida em que participam ativamente da definição da situação na qual se acham engajados [...] (p. 15)¹.

Compreendemos, assim, que é no texto – considerado lugar de interação – e não na frase que o sujeito tem a oportunidade de potencializar ações de interação, especialmente se pensarmos na sala de aula (lugar social ao qual o presente trabalho está se reportando). Segundo a concepção interacional/dialógica da língua, os sujeitos são vistos como atores/construtores sociais, sujeitos ativos que – dialogicamente – no texto se constroem e por ele são construídos. Tanto quem produz como quem interpreta o texto são estrategistas, pois mobilizam várias estratégias de ordem sociocognitiva, interacional e textual, visando à produção de sentido¹.

Para o “jogo da linguagem” tem-se o produtor/planejador, que objetiva viabilizar seu “projeto de dizer”, orientando o interlocutor por meio de indícios e/ou marcas para a construção de sentidos. Nesse sentido, o texto sinaliza limites quanto às leituras que possam ser feitas; e o leitor/ouvinte irá processar a construção dos sentidos no texto¹.

Depois dos estudos sobre o texto e o sujeito, salienta-se que é também importante para a LT o contexto, isto é, o conjunto de condições externas à língua. Esses elementos são necessários para a produção, recepção e interpretação de texto, bem como a interação, uma vez que o sentido não está no texto, mas acontece na troca entre o escritor/falante e o leitor/ouvinte¹⁰.

O contexto abrange não apenas os conhecimentos linguísticos/gramaticais – o co-texto –, como, também, as situações de interação imediata e mediata. Entretanto, aos poucos, um outro contexto foi evidenciado no interior da LT: o contexto sociocognitivo, que engloba todos os tipos de conhecimentos guardados na memória dos sujeitos e que necessitam ser mobilizados³. “Esses conhecimentos, resultado de inúmeras atividades em que nos envolvemos ao longo de nossa vida, deixam entrever a intrínseca relação entre linguagem/mundo/práticas sociais” (p. 37)³.

O conhecimento linguístico abrange os conhecimentos gramatical e lexical; diz respeito à organização do material linguístico expresso no texto. O conhecimento enciclopédico/conhecimento de mundo, se encontra armazenado na memória dos sujeitos. O conhecimento sobre modelos textuais globais permite aos falantes o reconhecimento de textos como se fossem exemplares de determinado gênero ou tipo textual. Já o conhecimento sociointeracional trata das formas de interação por meio da linguagem¹¹.

Nesse sentido, abordamos, a seguir, os embasamentos da Pesquisa-ação, metodologia de pesquisa adotada para o referido trabalho e que oportuniza trabalho corresponsável e colaborativo em sala de aula.

Métodos

A metodologia adotada neste trabalho prioriza a interação e a reflexão entre os sujeitos envolvidos no processo de ensino e aprendizagem de textos, em sala de aula, a qual acredita que a pesquisa-ação se configura numa importante abordagem para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de professores, além de proporcionar ferramentas para a melhoria do ensino em ambientes educativos e crescimento do professor/pesquisador¹⁵. A pesquisa-ação é um processo estruturado de investigação de situações/preocupações práticas de um contexto específico de ensino e, para tanto, é apropriada a colaboração dos envolvidos, que juntos poderão evidenciar possibilidades de mudança¹⁵.

Entendemos ainda que a pesquisa-ação é uma metodologia que responde às nossas expectativas enquanto pesquisa e enquanto prática de ensino a ser desenvolvida, e por acreditarmos, também, que a pesquisa-ação se configura como uma construção que une a compreensão dos pesquisadores e dos sujeitos envolvidos na pesquisa¹⁶. A pesquisa-ação, além da participação, supõe uma forma de ação planejada de caráter social, educacional¹⁶. Defende-se a ideia de que a pesquisa-ação consiste em esclarecer problemas sociais e técnicos, pertinentes cientificamente, por meio de grupos e parceiros interessados na resolução dos problemas levantados e/ou no avanço para que as respostas formuladas sejam as mais adequadas¹⁶.

Do ponto de vista sociológico, a proposta de pesquisa-ação dá ênfase à análise das diferentes formas de ação. Os aspectos estruturais da realidade social não podem ficar desconhecidos, a ação só se manifesta num conjunto de relações sociais estruturalmente determinadas (p. 15)¹⁶.

Em relação aos fatos sociais, argumenta-se que a pesquisa-ação é um tipo de estudo adequado às formas de agir no mundo, haja vista que uma de suas premissas, a ação – na pesquisa –, precisa ser revelada no âmbito dos aspectos que estruturam a realidade social subjacente.

Sobre as definições possíveis de pesquisa-ação, esclarece-se que esse tipo de pesquisa se enquadra como pesquisa social, que é realizada em parceria com uma ação ou uma resolução de um problema coletivo no qual tanto pesquisadores como participantes estão envolvidos de modo cooperativo/participativo¹⁶. Na pesquisa-ação, os pesquisadores têm um papel ativo no equacionamento dos problemas observados, no acompanhamento e na avaliação das ações apresentadas em função dos problemas¹⁶.

Para melhor compreensão, apresenta-se alguns dos principais aspectos a serem considerados nesse tipo de pesquisa, uma vez que a pesquisa-ação é uma estratégia metodológica da pesquisa social: a) ampla e explícita interação entre pesquisadores e sujeitos envolvidos na situação; b) senso de prioridade em relação aos problemas a serem investigados e das soluções a serem apresentadas sob forma de ação concreta; c) o objeto de investigação é constituído pela situação social e pelos problemas de naturezas diversas encontrados; d) é objetivo da pesquisa-ação resolver/esclarecer os problemas da situação observada; e) acompanhamento de decisões, ações e de toda atividade de cunho intencional dos agentes da situação; e f) almeja-se ampliar o conhecimento dos pesquisadores e o nível de consciência das pessoas/grupos considerados¹⁶.

Quanto ao ponto de vista científico, evidencia-se que a pesquisa-ação vem a ser uma proposta metodológica e técnica que fornece meios para orientar a pesquisa social aplicada, pois com ela há a possibilidade de uma maior flexibilidade na concepção e aplicação dos meios concretos de investigação¹⁶.

A compreensão da situação, a seleção dos problemas, a busca de soluções internas, a aprendizagem dos participantes, todas as características qualitativas da pesquisa-ação não fogem ao espírito científico. O qualitativo e o diálogo não são anticientíficos (p. 30)¹⁶.

Certamente, a pesquisa-ação é uma metodologia que privilegia, durante o desenvolvimento de sua prática, a interação, a colaboração e a reflexão dos sujeitos envolvidos na situação investigada, pois possibilita que tanto pesquisador como participantes de pesquisa atuem de modo corresponsável.

Reforça-se que a pesquisa-ação pode ser percebida como uma maneira de conceber e organizar uma investigação de finalidade prática e que se apresente conforme as exigências da ação/participação dos envolvidos na situação investigada, “é necessário produzir conhecimentos, adquirir experiência, contribuir para a discussão ou fazer avançar o debate acerca das questões abordadas” (p. 28)¹⁶. Afirma-se, ainda, que, em se tratando de pesquisa social aplicada, e em especial sobre pesquisa-ação, os problemas levantados são também de ordem prática; interessa, nesse sentido, procurar soluções para se atingir um objetivo ou realizar uma possível transformação dentro do quadro observado¹⁶. Eis a formulação proposta: a) análise e delimitação do quadro inicial; b) delineamento da situação final; c) identificação dos problemas a serem resolvidos para que as ideias anteriores possam acontecer (‘a’ e ‘b’); c) planejamento de ações; e e) realização e avaliação das ações¹⁶.

Destaca-se que a pesquisa-ação necessita ser articulada dentro de uma problemática com um aporte de referência teórica, pois o papel da teoria consiste em criar ideias/hipóteses a fim de orientar a pesquisa e as interpretações¹⁶. Pontua-se que “certos elementos teóricos deverão ser adaptados e ‘traduzidos’ em linguagem comum para permitir um certo nível de compreensão” (p. 64)¹⁶. Seguindo esse raciocínio, argumenta-se que “[...] trata-se de conhecer para agir, de agir para transformar” (p. 106)¹⁶. Ou seja, a ação remete a uma tomada de consciência da situação e, assim, espera-se que tal ação corrobore outras, transformando, (re)significando as atividades sociais¹⁶.

Resultados e Discussão

Para a referida pesquisa, registramos nos planos de aula o modelo de unidade do processo de escrita elaborado por nós para dinamizarmos nas oficinas com os estudantes do 2º ano do Ensino Médio, de uma escola da rede estadual de Santa Maria-RS, durante os meses de junho a outubro de 2015. Foram ministradas doze oficinas de produção textual, nas dependências do colégio, às quintas-feiras, das 13h30min às 15h30min, no contra turno das aulas dos estudantes.

No que tange às produções textuais, os estudantes realizaram, ao todo, uma sequência de três escritas sobre o mesmo assunto: a primeira escrita, a reescrita e a escrita final dos textos com base na metodologia do *Process Writing*⁴. Os gêneros textuais trabalhados nas oficinas foram os do campo argumentativo – redação do ENEM, artigo de opinião e carta aberta¹⁷.

As oficinas basearam-se nos seguintes passos: 1º) leitura de textos motivadores; 2º) debate e argumentação; 3º) primeira escrita e avaliação/*feedback*; 4º) reescrita e avaliação/*feedback*; e 5º) escrita final e avaliação/*feedback*. Sobre a leitura de textos motivadores, as temáticas trabalhadas foram As redes sociais

ajudam ou atrapalham as relações pessoais? para a redação do ENEM, *Intolerância Religiosa* para o artigo de opinião e *Escassez de recursos naturais (água e florestas)* para a carta aberta.

Logo após a leitura dos textos base, que acontecia ora individualmente, ora de modo compartilhado entre os estudantes, a professora mediava o debate por meio de reflexão e de perguntas acerca dos referidos assuntos/textos. Nesse sentido, os estudantes eram convidados – em duplas ou individualmente – a expressarem seus posicionamentos e a ampliarem a discussão sobre os assuntos em questão, uma vez que todos tinham a oportunidade de se manifestarem e de realizarem trocas de opinião entre si, sempre respeitando os diferentes pontos de vista existentes.

Tão logo os momentos de leitura dos textos e posterior debate e, os estudantes eram convidados pela professora-pesquisadora a produzirem seus próprios textos acerca dos assuntos tratados. Destacamos, nesse sentido, que os estudantes realizavam rascunhos e só depois de conferirem/revisarem seus textos, registravam, então, em folha a ser entregue à professora.

Haja vista nosso propósito para o presente artigo, bem como adequação no que se refere ao espaço/número de páginas, apresentamos, a seguir, para fins de exemplificação e socialização, a primeira e a última escrita do artigo de opinião escrito pelo sujeito de nossa pesquisa, intitulado “Estudante Z”.

1ª Escrita – Artigo de Opinião (Intolerância Religiosa) – “Estudante Z” 1ª Escrita – Artigo de Opinião (Intolerância Religiosa) – “Estudante Z”

20/09/15
Zéze

1. A intolerância religiosa não é um problema recente. Ela sempre esteve presente na sociedade, um dos maiores exemplos dessa intolerância ocorreu no século XIV, a Reforma, que foi um grande movimento dos protestantes.

5. Contra a igreja católica, que na época era detentora da autoridade absoluta, e punia os que tinham outras ideias, religiões e ideais.

Porém, no período medieval, as pessoas não eram tão esclarecidas como são atualmente os indivíduos que não aceitam as religiões católicas, e isso fez que eles sejam mais ignorantes que os homens medievais.

Segundo o jornal O Globo, os fiéis da religião usam disto e do condomêni para culmias de 22 das 53 denúncias de intolerância religiosa. Mas eu lhe pergunto:

15. Então, pessoas lhe fizeram algum mal, para que você desrespeite os? Calm de mais, e que lhe dá o direito de ridicularizar os demais?

Somos todos diferentes, e é isso que nos torna únicos. Essas diferenças podem e devem ser respeitadas.

20. No quesito religião e qualquer outro, além de mais, isso decide e obrigada a todo cidadão brasileiro, conforme consta na constituição. Então, mesmo sendo contra uma opinião, temos o direito de respeitá-la.

Figura 1

A avaliação/feedback foi registrada nos termos da avaliação textual, pois prevê o trabalho de reescrita pelo estudante, qualificando de modo positivo a retomada do texto e abrange comentários mais longos do que os que se efetuam na margem, motivo pelo qual são registrados em sequência ao texto do estudante. Tais comentários realizam-se na forma de “bilhetes”. A primeira avaliação, ou seja, antes da reescrita, abrangeu questões de conteúdo e de atendimento ao gênero solicitado.

Após a entrega do feedback da primeira escrita, a professora solicitava aos estudantes que realizassem a reescrita de seus textos, isto é, que produzissem a segunda versão dos textos, considerando as avaliações que haviam sido apontadas. No que diz respeito ao feedback após a reescrita, nossa avaliação pontuou aspectos de conteúdo/gênero (quando necessário) e de intertextualidade em reflexões argumentativas.

Para a escrita final, a professora convidou os estudantes, após a entrega do feedback da reescrita, a produzirem uma última escrita de seus textos, ou seja, que registrassem a versão final de seus textos, considerando as avaliações pontuadas.

Escrita Final – Artigo de Opinião (Intolerância Religiosa) – “Estudante Z”

14/09/15
Zéze

Plantar o respeito

A intolerância religiosa não é um problema recente. Ela sempre esteve presente na sociedade, um dos maiores exemplos disso foi a Reforma Protestante, que ocorreu no século XIV, caracterizada por um movimento contra a Igreja Católica, que era detentora da autoridade absoluta e punia aqueles que fossem de outra religião. Mas a intolerância religiosa não ocorreu apenas no passado, podemos citar o período colonial brasileiro, onde os portugueses tentavam manipular sua religião e os índios foram catequizados e essa catequização foi uma suposta da igreja católica à Reforma Protestante.

Segundo o jornal O Globo, os fiéis da religião usam disto e do condomêni para culmias de 22 das 53 denúncias de intolerância religiosa, denúncias que não deveriam existir, pois seguem a Revolução Inglesa, minemos um país laico, onde cada um deve ou deveria respeitar todos as religiões e as pessoas que não possuem uma.

Concordo com o que diz Drauzio Varella: “Centenas de milhões foram discriminados pela intolerância, porque não primos princípios religiosos diferentes dos seus?” porque quanto conflitos não geramos por uma questão religiosa, como as de diuete mais que deiram muitos mortos, feridos e refugiados. Além de mais o que justifica alguém atacar sua religião ou superior a de outro ser humano? Tudo mesmo, nada!

Então, creio que devemos respeitar a religião de outro, para que a nossa seja respeitada, que a aceitação das diferenças seja estimulada, como nos textos, escolas e que esse seja mais um assunto a ser debatido na mídia. Então, devemos plantar o respeito, para que ele seja cultivado na sociedade, mas mais importante na questão religiosa, mas na de gênero, política, etc.

Figura 2

Destacamos que nosso *feedback* após a escrita final dos textos concentrou-se em ratificar a intertextualidade para textos de cunho argumentativo, em alguns casos, e de sinalizar questões gramaticais como ortografia, pontuação e acentuação, basicamente.

Diante do exposto, apresentamos, a seguir, as considerações finais de nossas reflexões sobre o processo de ensino e aprendizagem de textos na Educação Básica, com base no referencial teórico-metodológico explorado.

Conclusão

No intuito de corroborar o que foi apresentado neste estudo, nos apoiamos na perspectiva da Linguística do Texto, que “é a perspectiva que vem fornecendo a base teórica mais usada no estudo da língua em sala de aula” (p.74)². Uma vez que o texto ativa estratégias, conhecimentos linguísticos e não linguísticos, a Linguística do Texto evidencia relevante abordagem no ensino e aprendizagem de língua².

Destacamos, nesse sentido, que a Linguística do Texto é um aporte teórico que permite um trabalho teórico-prático, em sala de aula. Posto que a teoria concebe os sujeitos (professor e estudantes) como ativos na linguagem, e que preocupa-se com o texto enquanto processo de ensino e aprendizagem, permite, assim, o trabalho com produção textual, avaliação/*feedback* e reescrita de modo mais interativo e reflexivo.

A pesquisa-ação, é uma metodologia de pesquisa qualitativa, de âmbito social e educacional, que preconiza ação e participação em seu processo. A ação refere-se ao modo de realização do estudo, apresenta-se como uma intervenção diante de possível lacuna/fragilidade diagnosticada. Já a participação é uma atividade que reporta-se tanto aos pesquisadores como aos participantes da pesquisa, sujeitos igualmente ativos e responsáveis pelos resultados da(s) ação(ões) empreendida(s)¹⁶.

A pesquisa-ação, nos últimos anos, destacou-se como uma relevante metodologia de pesquisa no cenário educacional. Com a orientação da pesquisa-ação, estudiosos em educação conseguiriam produzir informações e conhecimentos de cunho mais pragmático, relacionados aos seus contextos de uso, principalmente no âmbito pedagógico, pois essa metodologia de pesquisa oportuniza a participação dos sujeitos envolvidos num mesmo processo, na busca de soluções às suas fragilidades/problemas¹⁶.

Nesse viés, corrobora-se quando sugere “que a aprendizagem de uma língua e a ação social que constrói e transforma o homem e o mundo são inseparáveis” (p. 83)¹⁸, pois a ação social solicita uma nova visão do que é educar: emancipar, auxiliar o estudante à autonomia cooperativa de seu processo de aprendizado. Esse meio de educar/agir é possibilitado na medida em

que tanto professor quanto estudante se tornam investigadores de seu próprio processo de conhecimento.

Desse modo, pensamos ser importante sinalizar, aqui, que as definições e os conceitos de texto, sujeito e contexto, segundo a teoria de base de nossa pesquisa, evidenciam nossas concepções sobre relevantes questões que envolvem a sala de aula: o texto, o estudante e seu contexto de produção e recepção de textos. Além disso, nossas concepções acerca da avaliação/*feedback* e da reescrita também revelam, de nossa parte, que acreditamos que a avaliação de textos pode e merece acontecer de modo participativo, em aula, e que a reescrita é um trabalho valioso de (re)pensar e avaliar nossas ideias.

Nesse sentido e, de acordo com nosso ponto de vista acerca do processo de ensino e aprendizagem de textos, na escola de Educação Básica, ressaltamos que tanto o arcabouço teórico da Linguística do Texto como o aporte metodológico da Pesquisa-ação favorecem o trabalho de produção textual, em sala de aula, especialmente com estudantes de Ensino Médio. O referencial teórico e metodológico aqui apresentado contribui para que o trabalho em sala de aula seja interativo, reflexivo e responsável, pois concebe os sujeitos como ativos nesse processo de ensino e aprendizagem e oportuniza a participação de todos os envolvidos na ação pedagógica.

Referências

1. Koch IV. Desvendando os segredos do texto. São Paulo: Cortez; 2002.
2. Marcuschi LA. Produção textual, análise de gêneros e compreensão. São Paulo: Parábola Editorial; 2008.
3. Koch IV, Elias VM. Ler e escrever: estratégias de produção textual. São Paulo: Contexto; 2012.
4. White R, Arndt V. Process Writing. London: Longman; 1991.
5. Motta VRA. Noticing e consciousness-raising na aquisição da escrita em língua materna. 2009. 204 p. Tese (Doutorado em Estudos Linguísticos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.
6. Fávero LL, Koch IV. Linguística textual: introdução. São Paulo: Cortez; 2012.
7. Marcuschi LA. Linguística de texto – o que é e como se faz. São Paulo: Parábola Editorial; 2012.
8. Gomes-Santos SN, Santos LW, Santos MFO, Taffarello MCM, Travaglia LC. A contribuição da(s) teoria(s) do texto para o ensino. In: Bentes AC, Leite MQ. Linguística de texto e análise da conversação: panorama das pesquisas no Brasil. São Paulo: Cortez; 2010.
9. Bentes AC. Linguística textual. In: Mussalim F, Bentes AC. Introdução à linguística: domínios e fronteiras. São Paulo: Cortez; 2006.

10. Marcuschi LA. Aspectos linguísticos, sociais e cognitivos da produção de sentido. Texto apresentado por ocasião do GELNE, 2-4 de setembro de 1998.
11. Koch IV. Introdução à linguística textual: trajetória e grandes temas. São Paulo: Contexto; 2015.
12. Beaugrande R, Dressler W. Introduction to text linguistics. New York: Longman; 1981.
13. Marcuschi LA. Linguística de texto – o que é e como se faz. Recife: UFPE; 1983.
14. Koch IV. Linguística textual: uma entrevista com Ingedore Villaça Koch. Revista Virtual de Estudos da Linguagem. 2003;1(1).
15. Burns AC. Collaborative action research for english language teachers. Cambridge: Cambridge University; 1999.
16. Thiollent M. Metodologia da pesquisa-ação. São Paulo: Cortez; 2011.
17. Dolz J, Schneuwly B. Gêneros orais e escritos na escola. Campinas: Mercado das Letras; 2004.
18. Richter M. Ensino do português e interatividade. Santa Maria: UFSM; 2000.

Contato para correspondência:

Lorraine Vieira Cruz

E-mail:

lorraine_vieiracruz@hotmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 04/04/2020

Aprovado: 14/04/2020



Associação entre obesidade e câncer gástrico

Association between obesity and gastric cancer

Amanda Conceição Lopes¹, Lorraine Vieira Cruz¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

² Universidade Estadual de Goiás – UEG

Resumo

O objetivo deste estudo foi descrever a associação dos principais fatores relacionados com a fisiopatologia da obesidade com o desenvolvimento do câncer gástrico. Consiste em uma revisão bibliográfica narrativa. Nesta pesquisa utilizou-se as bases de dados virtuais: Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde e Pubmed. Foram incluídos 57 artigos publicados no período de 2005 a 2019 que apresentavam conteúdos compatíveis com os objetivos deste estudo. A obesidade está entre as doenças que mais crescem no mundo, o tratamento é inadequado e os distúrbios associados, incluindo câncer gástrico, apresentam alta morbimortalidade. A obesidade pode afetar a microbiota intestinal resultando em uma disbiose, através da interação entre fatores nutricionais, endócrinos e metabólicos, que contribuem por ativar um processo de inflamação crônica de baixo grau levando ao aumento da proliferação celular e angiogênese e diminuição da apoptose celular, culminando no desenvolvimento de câncer gástrico. Dessa forma, é importante ressaltar que o tecido adiposo responde à estimulação de nutrientes extras via hiperplasia e hipertrofia de adipócitos. Com a hipertrofia dos adipócitos, o tecido adiposo torna-se hipoperfundido, o que cria áreas de microhipóxia, ativando as vias do fator de transcrição nuclear NFkB, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação com maior liberação de citocinas. Assim, níveis elevados de adiponectina e leptina, esteroides sexuais, glicocorticoides, mediadores inflamatórios e fatores de crescimento semelhantes à insulina, podem resultar em estresse oxidativo tecidual e na transformação neoplásica das células gástricas. É necessário um maior entendimento dos mecanismos da carcinogênese induzida pela obesidade para desenvolver métodos mais eficazes para prevenir ou tratar o câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos moleculares pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos. Faz-se necessário estudos adicionais sobre os mecanismos envolvidos na carcinogênese gástrica, pois essa doença ainda apresenta altas taxas de morbimortalidade.

Palavras-Chave: Câncer Gástrico, Obesidade, Citocinas, Adipocinas, Imunopatologia.

Abstract

The objective of this research was to describe the association of the main factors related to the pathophysiology of obesity with the development of gastric cancer. This work constitutes a narrative bibliographic review. In this research, we used the virtual databases: Capes Periodicals, Virtual Health Library and Pubmed. 57 articles published in the period from 2005 to 2019 that included content compatible with the objectives of this study were included. Obesity is among the fastest growing diseases in the world, treatment is inadequate and the associated disorders, including gastric cancer, have high morbidity and mortality. Obesity can affect the intestinal microbiota resulting in dysbiosis, through the interaction between nutritional, endocrine and metabolic factors, which contribute to activate a process of low-grade chronic inflammation leading to increased cell proliferation and angiogenesis and decreased cell apoptosis, culminating in the development of gastric cancer. Thus, it is important to note that adipose tissue responds to the stimulation of extra nutrients via adipocyte hyperplasia and hypertrophy. With adipocyte hypertrophy, the adipose tissue becomes hypoperfused, which creates areas of microhypoxia, activating the nuclear transcription factor NFkB pathways, increasing the expression of genes involved in inflammation with greater release of cytokines. Thus, high levels of adiponectin and leptin, sex steroids, glucocorticoids, inflammatory mediators and insulin-like growth

factors, can result in oxidative tissue stress and the neoplastic transformation of gastric cells. A greater understanding of the mechanisms of obesity-induced carcinogenesis is needed to develop more effective methods to prevent or treat gastric cancer. A greater understanding of the molecular mechanisms can lead to the identification of new therapeutic targets. Additional studies on the mechanisms involved in gastric carcinogenesis are necessary, as this disease still has high rates of morbidity and mortality.

Keywords: Stomach Neoplasms, Obesity, Cytokines, Adipokines, Immunopathology.

introdução

O Câncer Gástrico (CG) é uma patologia de alta prevalência na população brasileira, apresenta altas taxas de mortalidade, configurando um problema de Saúde Pública. No Brasil, o CG é o quinto câncer mais frequente, excetuando-se o de pele (não melanoma), sendo no gênero masculino o terceiro tipo de câncer mais frequente e o quinto no gênero feminino¹. Em ambos os gêneros a incidência aumenta a partir de 35 a 40 anos em proporções diferentes. De modo geral, as taxas de incidência são 2 a 3 vezes maiores em homens do que em mulheres, gerando altos custos para o sistema público de saúde e para os pacientes^{1,2}.

Os tumores gástricos se apresentam na forma de três tipos histológicos: adenocarcinoma (responsável por 95% dos tumores) linfoma, diagnosticado em cerca de 3% dos casos, e leiomiossarcoma (2%), iniciado em tecidos que dão origem aos músculos e aos ossos³.

Apesar da etiologia não ser completamente conhecida, a carcinogênese gástrica surge como consequência de uma complexa interação entre o organismo e fatores ambientais e comportamentais⁴. A patogênese do CG se manifesta através de modificações na mucosa gástrica sob ação de fatores ambientais, endócrinos e imunológicos que induzem a substituição das células normais por células neoplásicas. Esse processo ocorre a longo prazo e sugere que os fatores de risco, como o hiperinsulinismo, resistência periférica à insulina, aumento de ácidos graxos livres, hiperlipidemia, estresse oxidativo e aumento de citocinas atuam por vários anos contribuindo para o desenvolvimento adenocarcinoma gástrico⁵.

Recentemente foi relatado que o desenvolvimento de adenocarcinoma de cárdia gástrica está fortemente associado à obesidade^{6,7}, sugerindo assim, a possibilidade de outras causas além da infecção por *H. pylori*. Além disso, sabe-se que o tecido adiposo (TA) secreta hormônios, proteínas de fase aguda, adipocinas, fatores hemostáticos e hemodinâmicos e até mesmo fatores de crescimento que contribuem para o desenvolvimento do CG⁸.

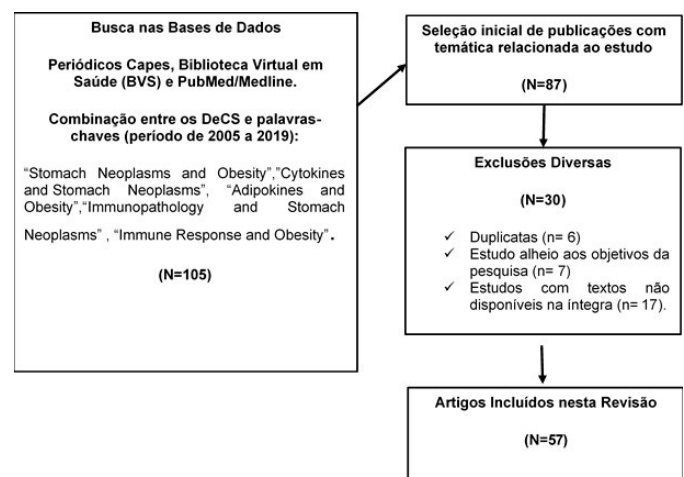
O CG ainda permanece como uma doença desafiadora, uma vez que se mantém entre as principais causas de morte por neoplasia. A presença de lesão com apresentação insidiosa ou até mesmo assintomática contribui para o alto número de diagnósticos já em estágios avançados da doença, comprometendo

o tratamento⁹. O objetivo deste estudo foi descrever a associação dos principais fatores relacionados com a fisiopatologia da obesidade com o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico.

Métodos

Esta pesquisa é caracterizada como revisão bibliográfica narrativa. Para a busca dos estudos foram utilizadas as bases de dados virtuais: Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed/Medline, utilizando-se os seguintes termos e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com múltiplas combinações: *Stomach Neoplasms, Obesity, Cytokines, Adipokines, Immunopathology and Immune Response* nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período do ano 2005 ao ano de 2019. Foram incluídos um total de 57 artigos disponíveis, com texto completo, nas bases de dados eletrônicas utilizadas e que apresentaram conteúdos compatíveis com os objetivos propostos. Foram excluídos do estudo os trabalhos publicados fora do período temporal mencionado, os duplicados, os que não estavam disponíveis na íntegra nas bases de dados e aqueles não condizentes com os objetivos propostos.

Figura 1: Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos relacionados com a associação entre a obesidade e o desenvolvimento de câncer gástrico.



Resultados e Discussão

O adenocarcinoma gástrico é uma doença multifatorial, tanto fatores ambientais quanto genéticos têm importante papel em sua etiologia¹⁰.

A obesidade tem sido associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de câncer, estando relacionada a 10% de todas as mortes oncológicas em não fumantes e presente em aproximadamente 14% de todas as mortes por câncer em homens e 20% em mulheres. Estudo aponta que a cada 5 kg/m² de aumento no IMC aumenta o risco de mortalidade por neoplasias em até 10%¹¹.

A obesidade e os principais mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento do Câncer Gástrico

A obesidade representa um estado patológico durante o qual o tecido adiposo sofre uma expansão maciça, principalmente, pela hipertrofia adipocitária que prejudica a circulação sanguínea tecidual, levando à hipóxia, inflamação e fibrose¹². Além disso, o acúmulo patológico de gordura tecidual está associado ao aumento do metabolismo oxidativo celular e ao mal funcionamento da resposta de desdobramento de proteínas que prejudicam as principais funções dos adipócitos na regulação do armazenamento lipídico e da secreção de adipocinas¹³.

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela associação entre obesidade e câncer incluem a distribuição da gordura corporal, processo inflamatório, alterações imunológicas, estresse oxidativo celular, alterações nutricionais, disbiose e alterações nos padrões hormonais, envolvendo o eixo Insulina-IGF e hormônios esteroides, adipocinas produzidas no tecido adiposo visceral. Esse conjunto de fatores promove a resistência insulínica e aumento na produção de insulina pelo pâncreas para compensar o metabolismo da glicose. Alterações endócrinas, imunológicas e metabólicas favorecem o crescimento tumoral a partir de seus efeitos mitogênicos, anti-apoptóticos e angiogênicos, atuando diretamente sobre os tecidos ou, indiretamente, por mudanças no metabolismo corporal^{14,15}. Entretanto, as explicações sobre estas associações e mecanismos fisiopatológicos ainda são escassas quanto a essas hipóteses¹¹.

É importante ressaltar que a hiperinsulinemia reduz a produção de IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins) e IGFBP-2, que normalmente se ligam ao Fator de Crescimento de Insulina Símile-1 (IGF-1-Insulin-like Growth Factor-1) inibindo sua ação, dessa forma, haverá em aumento nos níveis de IGF-1 livre, bioativo. Esta somatomedina, junto à insulina, se liga aos seus receptores, resultando na fosforilação de proteínas IRS, que ativam a cascata de sinalização intracelular, representada pelas vias fosfoinositol-3-quinase (PI3K-Akt) e proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAP quinase ou MAPK), ambas envolvidas no processo da carcinogênese¹⁶.

Fatores Endócrinos

A obesidade está diretamente relacionada ao desenvolvimento do CG, o mecanismo patológico não é claramente descrito. Contudo, sabe-se que aumenta o risco de refluxo gastroesofágico e de resistência periférica à insulina. Além disso, apresenta níveis elevados de adiponectina e leptina, esteroides sexuais, glicocorticoides, mediadores inflamatórios e a presença de fatores de crescimento semelhantes à insulina. Resultado desse estresse oxidativo e a transformação neoplásica das células gástricas^{17,18}.

O tecido adiposo é o principal local da síntese periférica de estrogênio. A obesidade causa um aumento na produção e circulação de estrógenos livres ativos (principalmente estradiol), andrógenos e testosterona, e uma redução nos níveis da globulina ligada ao hormônio sexual. O estradiol aumenta a sensibilidade aos receptores de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)¹⁵.

A obesidade aumenta as concentrações de insulina, IGF1 e IGF2, que por sua vez reduzem a apoptose e estimulam o crescimento celular. Com o aumento da adiposidade ocorre também o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e proteína C reativa¹⁵.

Portanto, os adipócitos da gordura visceral formam um órgão endócrino ativo que secreta adipocinas como a adiponectina. A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina e pode ter um efeito anti-inflamatório e anticâncer¹⁵. Também tem efeitos antiproliferativos e angiogênicos. Muitos cânceres expressam receptores de adiponectina, incluindo tumores gástricos¹⁹.

O estado de hiperinsulinismo seria o responsável pela estimulação da β -catenina, uma via de sinalização precoce em neoplasias, que promove a inibição da glicogênio sintase 3 β e a ativação de oncogenes Ras-MAPK, além de induzir a proteólise de IGFBP-3, o que poderia reduzir a afinidade de IGF-1 aos fragmentos de IGFBP-3, aumentando a liberação de IGF-1 livre¹⁶.

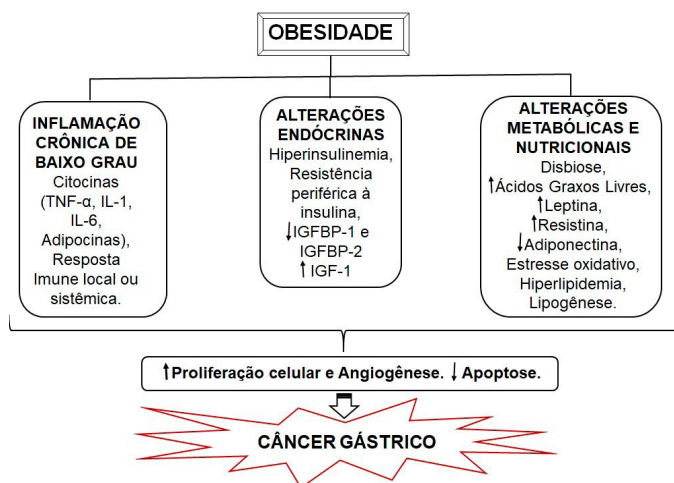
A estimulação exógena de células cancerígenas gástricas, relacionadas com IGF1 e IGF2 levam à proliferação celular, indicando que o sistema IGF está ativo e pode desempenhar um papel significativo na fisiopatologia e tumorigênese da neoplasia gástrica. O eixo IGF-IGFR-IGFBP consiste em ligantes, a insulina IGF1 ou a IGF2 se liga a IGF1R (uma tirosina quinase receptora) e ativa a sinalização através do substrato receptor da insulina (IRS), para regular a proliferação celular ou a sobrevivência e progressão do ciclo celular. A maioria das ações conhecidas dos IGFs é exercida mediante sua ligação ao receptor tipo 1 (IGF-1R), não sendo ainda claro o papel fisiológico do receptor tipo 2 (IGF-2R). Há indícios de que o IGF-2R possa participar da remoção

do IGF-2 do ambiente extracelular. Assim, múltiplas vias de sinalização, entre elas, a via da fosfoinositol-3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAP quinase), são ativadas pela interação entre os IGFs e seus receptores. Essas vias estão envolvidas no transporte de glicose, na regulação da síntese de glicogênio e de uma variedade de reguladores de sobrevivência celular, além de inibição da apoptose²⁰. O IGF1 estimula a divisão celular e inibe a apoptose, podendo, portanto, contribuir para o desenvolvimento e a metástase do câncer¹⁹.

A hiperglicemia também pode aumentar a disponibilidade de nutrientes para as células cancerígenas, que metabolizam a glicose pelo efeito Warburg, em que as células cancerígenas produzem energia por uma alta taxa de glicólise, seguida pela fermentação com ácido láctico no citosol, em vez de uma taxa comparativamente baixa de glicólise, seguida de oxidação do piruvato nas mitocôndrias¹⁹.

A obesidade aumenta o tamanho dos adipócitos, levando à necrose e subsequente acúmulo de macrófagos ativados. Estes secretam mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas pró-inflamatórias IL-6, MCP1 e TNF- α , que estão implicadas no desenvolvimento da resistência à insulina. Essa inflamação é acompanhada pela regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias IL-10, IL-4 e TGF- β . O tecido adiposo em pacientes obesos tem um repertório restrito de receptores de células T, contendo menos células T reguladoras (Linfócitos T reg) do que o tecido adiposo em indivíduos magros. A atividade alterada das células T reguladoras pode aumentar a inflamação no tecido adiposo para promover a carcinogênese¹⁹. Os principais mecanismos fisiopatológicos da associação de obesidade com o câncer gástrico estão esquematizados, à seguir, na figura 2.

Figura 2: Principais mecanismos fisiopatológicos da associação de obesidade com o câncer gástrico.



A obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau (também chamada meta-inflamação), caracterizada por produção anormal de citocinas, ativação imune e aumento da sinalização inflamatória¹⁹.

As citocinas pró-inflamatórias superexpressas na obesidade são consideradas o elo entre obesidade e inflamação. O tecido adiposo responde à estimulação de nutrientes extras via hiperplasia e hipertrofia de adipócitos²¹. Com a hipertrofia dos adipócitos, o tecido adiposo torna-se hipoperfundido, o que cria áreas de microhipóxia, ativando células imunológicas, especialmente, pela via do fator de transcrição nuclear NFkB, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação com maior liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos para o tecido lesado²².

As adipocinas são peptídeos bioativos sintetizados e secretados por adipócitos, entre elas tem-se a leptina (LEP) um hormônio que está associado com o sinal de saciedade²³. A sequência primária de aminoácidos dos receptores da LEP indica semelhança a família de citocinas helicoidais, tais como a Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-12 (IL-12) e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), isso justifica a forte relação entre a leptina e a resposta inflamatória²⁴.

A leptina está associada positivamente à resistência à insulina e à obesidade¹⁵. Além disso, estimula a proliferação celular, a migração de células tumorais, inibe a apoptose e estimula a liberação de citocinas dos macrófagos. A leptina produzida pelo tecido adiposo pode afetar os tumores adjacentes, está envolvida na angiogênese e pode ativar a aromatase no tecido adiposo. Além do mais, como a leptina inibe a atividade das células T reguladoras (Treg), ela pode regular a vigilância imunológica dos cânceres gastrointestinais¹⁹.

O hormônio grelina desempenha um papel na regulação do apetite, no metabolismo de ácidos graxos e promove o armazenamento de gordura. Verificou-se que está intimamente associado ao risco de câncer gástrico e adenocarcinoma do esôfago¹⁵.

A resistina (RES) é um peptídeo encontrado em altos níveis em obesos, sendo considerada uma molécula pró-inflamatória e que está relacionada a complicações do diabetes, estando envolvida também na proliferação dos adipócitos e angiogênese. Assim, a grelina está envolvida no processo inflamatório por ser um forte regulador da secreção celular de IL-6 e do TNF- α pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B)²⁵.

O TNF- α é uma citocina que está associada à resistência à insulina, sendo sua produção influenciada positivamente por triglicerídeos (TG) e ácidos graxos. Assim, a ausência de expressão de TNF- α tem efeito protetor quanto ao desenvolvimento de resistência insulínica em estudo realizado em murinos²⁶.

A IL-1 β é capaz de induzir inflamação sistêmica a partir da ativação da ciclooxigenase-2. Essa citocina encontra-se elevada em indivíduos obesos e observou-se que a sua secreção é maior por macrófagos infiltrados no tecido adiposo e menor por adipócitos²⁷.

A adiponectina (APN) é uma adipocina capaz de regular a expressão de citocinas pró-inflamatórias induzindo a produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e inibindo o TNF- α , tendo, portanto, um efeito anti-inflamatório que contribui para a proteção contra os efeitos do estresse na doença metabólica e na obesidade²⁸. De forma oposta à maioria das adipocinas, a APN se encontra em níveis diminuídos em indivíduos obesos²⁹.

Estudos clínicos estabeleceram a correlação entre baixos níveis de APN e cânceres relacionados à obesidade³⁰. Os dados correlacionam APN sérico baixo com número e tamanho aumentados de focos tumorais³¹ e estágio elevado de invasão e malignidade³². De fato, os baixos níveis plasmáticos de APN se associam a cânceres relacionados à obesidade e hormônios esteroides sexuais, enquanto concentrações séricas aumentadas de APN parecem indicar status inflamatório e estágios avançados de malignidade^{30,33}.

Várias linhas de evidência sugerem que o aumento dos níveis circulantes de APN ou a ativação de vias de sinalização induzidas por APN podem neutralizar disfunções metabólicas e retardar a progressão do câncer em modelos experimentais^{34,35,36}.

É importante ressaltar o papel de ativação da AMPK (proteína quinase ativada por AMP) na homeostase energética. Assim, uma vez ativada, AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e lipídios, atuando em diversos órgãos. A ativação da AMPK parece suprimir a resposta inflamatória no tecido adiposo de indivíduos obesos por meio da inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-837. AMPK regula também os níveis de leptina e adiponectina³⁸.

Fatores Nutricionais

Há uma correlação do potencial carcinogênico de alimentos ricos em carboidratos com a exposição da mucosa gástrica a estes alimentos, os quais podem induzir um estágio de gastrite crônica. Quando a gastrite crônica não é tratada ocorre a formação de nitrosaminas, as quais apresentam atividade carcinogênica, podendo evoluir para o desenvolvimento de um carcinoma gástrico³⁹. Os principais fatores de risco nutricionais que podem contribuir para o desenvolvimento de câncer gástrico são apresentados no quadro 1.

Quadro 1: Principais fatores de risco nutricionais relacionados com o desenvolvimento do câncer gástrico.

Fatores nutricionais
Alta ingestão de nitratos/nitritos.
Alimentos que favorecem a formação de nitrosaminas.
Alta ingestão de sal.
Alta ingestão de amido.
Alimentos mal conservados.

Fonte: RESENDE et al⁴⁰.

Diversos fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional, dentre eles é importante ressaltar a hipóxia⁴¹, o estresse oxidativo celular⁴² e ativação celular por ácidos graxos saturados, por um mecanismo dependente da ativação de receptor Toll-like 4 (TLR4)⁴³.

O TLR4 é membro de uma família de receptores de reconhecimento de padrões moleculares antigênicos presentes em diferentes células e tecidos humanos e envolvido na resposta imune inata. Estudo demonstra que ácidos graxos saturados também podem ativar o TLR4. Desse modo, esse mecanismo de ativação tem sido considerado um importante fator de ligação entre inflamação e resistência à insulina em condições de obesidade e sobrecarga nutricional⁴⁴.

Desse modo, a ativação da resposta inflamatória por uma sobrecarga nutricional pode tornar-se um fator promotor para o desenvolvimento da resistência à insulina e, consequentemente, disfunção do tecido adiposo⁴⁵.

Os ácidos graxos modulam o crescimento das células da mucosa gastrointestinal e podem induzir danos ao DNA⁴⁶ e contribuem para o início e a progressão do desenvolvimento de vários tipos de cânceres⁴⁷⁻⁴⁹. As principais contribuições dos ácidos graxos para o desenvolvimento do câncer gástrico são apresentadas no quadro 2, a seguir.

Quadro 2: A contribuição dos ácidos graxos para o desenvolvimento do câncer gástrico.

Ácidos Graxos	Mecanismo
Ácido Palmítico e os ácidos graxos saturados	Promovem a metástase das células do CG através da cascata da proteína 5 de ligação a ácidos graxos.
Ácido Oleico	Aumenta a invasão das células CG pela via PI3K-Akt.

Fonte: XIANG et al⁵⁰.

Por outro lado, os ácidos graxos poli-insaturados N-3 têm a capacidade de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com CG⁵¹. Outro aspecto protetor é a dieta mediterrânea, caracterizada pelo aumento do consumo de azeite de oliva, que pode prevenir o câncer gástrico⁵².

É fato que os conservantes adicionados aos embutidos contribuem para o aparecimento de malignidades gastrointestinais, pois quando estes chegam ao estômago transformam-se em nitrosaminas, substâncias cancerígenas responsáveis por alterações celulares que podem levar ao desenvolvimento de câncer. Enquanto os defumados contêm hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e alcatrão que apresentam ação carcinogênica conhecida⁵³.

Disbiose

Sabe-se que a nutrição pode afetar a microbiota intestinal e o microbioma, o que contribui amplamente para doenças sistêmicas^{54,55}. Dessa forma, a disbiose, um desequilíbrio do microbioma induzido pela alimentação, especialmente por alimentos ricos em gordura, está associada à malignidade gastrointestinal⁵⁶.

Muito pouco se sabe sobre a contribuição da microbiota intestinal para o desenvolvimento de neoplasias digestivas. Os microrganismos entéricos podem promover a carcinogênese por diferentes mecanismos: 1) indução de inflamação; 2) aumento da proliferação celular; 3) alteração na dinâmica das células tronco; 4) produção de algumas substâncias como o butirato, capaz de afetar a integridade do DNA e a regulação imunológica⁵⁷.

Conclusão

A obesidade está entre as doenças que mais crescem no mundo, o tratamento é inadequado e os distúrbios associados, incluindo câncer gástrico, apresentam alta morbimortalidade. Os possíveis mecanismos responsáveis pela associação entre obesidade e câncer incluem a distribuição da gordura corporal e alterações nos padrões hormonais, envolvendo o eixo Insulina-IGF, estrógenos e progesterona, adipocinas e citocinas produzidas no tecido adiposo visceral.

Diante das evidências apresentadas neste estudo, observa-se que o tecido adiposo em expansão pode ter uma contribuição clinicamente relevante no desenvolvimento do câncer gástrico. É necessário um maior entendimento dos mecanismos da carcinogênese induzida pela obesidade para desenvolver métodos para prevenir ou tratar o câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos moleculares presentes na obesidade pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos. O estudo dos fatores que relacionam a

obesidade com a carcinogênese desta neoplasia podem trazer subsídios futuros para terapias mais eficazes para o CG, assim como, proporcionar novas medidas que visam à prevenção para modificar a história natural do adenocarcinoma gástrico, pois essa neoplasia ainda apresenta altas taxas de morbimortalidade, devido a sua clínica ausente ou inespecífica somada ao diagnóstico tardio. Desse modo, faz-se necessário maior atenção na prevenção dos fatores de risco e principalmente da obesidade.

Dada a falta de terapias efetivas atuais para controle ou redução de peso além da cirurgia bariátrica, a pesquisa e os esforços clínicos se concentrarão nas conexões entre o aumento da massa celular adiposa e a carcinogênese gastrointestinal. Estudos adicionais dos fatores hormonais, inflamatórios, genéticos e alimentares que contribuem para o desenvolvimento e progressão do câncer gástrico nos ajudarão a entender o papel da obesidade nesses processos.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
2. Ferlay J, Shin RH, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014/2015: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2014;68:38-39.
4. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014;12(55):621-628.
5. Silva VCS, Felício DC. Fatores de risco para o câncer gástrico em grupos de classe socioeconômico baixa: revisão literária. *Revista de Iniciação Científica Universidade Vale do Rio Verde*. 2016; 6(1):3-10.
6. Cho Y, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2687-92.
7. O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the nih-aarp diet and health study. *Gut*. 2012;61(9):1261-8.
8. Proença ARG, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2014;47(3):192- 205.
9. Todescatto DA, et al. Câncer Gástrico. *Portal de Revistas Acta Minha BVS. Organização Pan Americana da Saúde*. 2017; 38(6) 38.

10. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23(5):700-13.
11. Ferraz AAB, Siqueira LT. Obesidade e Câncer. *GASTRÃO* 2015. Anais do Gastrão .2015; p.001. Disponível em: <https://www.ufmt.br/ppgcs/images/uploads/editais/papers2019/Linha1/Obesidadeecancer>. Acessado em 10/01/2020.
12. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2094-2101.
13. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. 2013;93(1):1-21.
14. Vongsuvan R, George J, Qiao L, van der Poorten D. Visceral adiposity in gastrointestinal and hepatic carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2013;330(1):1-10.
15. Svatetz CAG, Arnô AG. Obesity and cancer: "Dangerous friendship. Ver. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(1):24-30.
16. Renehan AG, Frytystk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(8):328-36.
17. Kuriyama S, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer*, 2005;113(1):148-57.
18. Sjødahl K, et al. Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):135-40.
19. Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of Obesity-induced Gastrointestinal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2014;146(2):357-373.
20. Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. *Tumor Biology*. 2015;36(11):8247-57.
21. Hotamisligil GS. Inflamação e distúrbios metabólicos. *Natureza*. 2006;444(7121): 860-867.
22. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.
23. Krysiak R, Handzlik-Orlik L, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *European journal of nutrition*. 2012;51(5):513-28.
24. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):315-23.
25. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among non-diabetic women. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010;21(7):1185-91.
26. Esteves D, Guimar D, Sardinha C. Adipokines : a new view of adipose tissue. *Revista de Nutrição*. 2007;20(5):549-559.
27. Fain JN. Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells. *Vitamins and Hormones*. 2006;74:443-77.
28. Silveira MR, Frollini AB, Verlengia R, Cavaglieri CR. Correlation between obesity, adipokines and the immune system. *Revista Brasileira Desempenho Humano*. 2009;11(4):466- 472.
29. Kim JY, et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: The ARIRANG study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1547-53.
30. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-94.
31. Otake, AH. Papel de dissialogangliosídeos na proliferação e morte celular induzida de melanócitos e melanomas in vitro; 2005. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departameto de Radiologia.
32. Ishikawa F. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor γ chainnull mice. 2005;106(5):1565-73.
33. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncol*. 2012;2012:982769.
34. Jarde T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):33-43.
35. Vansaun M.N. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):1926-32.
36. Grossmann ME, Cleary MP. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis - focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie*. 2012;94(10):2164-71.
37. Lihn AS, Pedersen SB, Lund S, Richelsen B.. The anti-diabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;292(1-2):36-41.
38. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(8):491-507.
39. Mendonça R X. Agliardo LC, Ribeiro RL Câncer Gástrico:

- A importância da terapia nutricional. Saúde e Amb. Ver., 2008;3(2):7-19.
40. Resende ALS, Mattos IE, Koifman S. Dieta e câncer gástrico: aspectos históricos associados ao padrão de consumo alimentar no estado do Pará. Rev. Nutr. 2006;19(4):511-519.
 41. Schuster D P. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. Diabetes Metab Syndr Obes. 2010; 3: 253–262.
 42. Qatanani M, Lazar M A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. Genes Dev. 2007;21(12):1443- 1455.
 43. Poulain-Godefroy O. et al. Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue. Mediators Inflamm. 2010;2010:823486.
 44. Erridge C, Samani NJ. Saturated fatty acids do not directly stimulate Toll-like receptor signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(11):1944-9.
 45. Ashida H, Yamashita Y, Fukuda I. Department of Applied Chemistry in Bioscience Biochemistry Frontiers. Kobe University. Disponível em: <http://www.ans.kobe-u.ac.jp/english/gakka/seibutsu/seibutu1.html>. Acessado 03/12/20.
 46. Zeng L. et al. Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: Implication for their role in tumorigenesis. PLoS ONE. 2008;3(6):2329.
 47. Camarda R, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer. Nat. Med. 2016;22(4):427-32.
 48. Hashimoto S, et al. Lysophosphatidic acid activates Arf6 to promote the mesenchymal malignancy of renal cancer. Nat. Commun. 2016; 7:10656.
 49. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. Nature. 2012;485(7400):661-5.
 50. Xiang F, et al. Omental adipocytes enhance the invasiveness of gastric cancer cells by oleic acid-induced activation of the PI3K-Akt signaling pathway. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2017;84:14–21.
 51. Mocellin MC, Fernandes R, Chagas TR, Trindade EBSM. A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. Clin. Nutr. 2018;37(3):840-850.
 52. Castello A, et al. High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma:MCC-Spain study. Gastric Cancer. 2018;21(3):372-382.
 53. Baú FC, Huth A. Fatores de risco que contribuem para desenvolvimento do câncer gástrico e de esôfago. Revista Contexto e Saúde Ijuí. 2011;11(21):16-24.
 54. Sittipo P, et al. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. J. Microbiol. 2018;56:154–162.
 55. Ley RE, et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc. Natl. Acad Sci. USA. 2005;102(31):11070-5.
 56. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb. Ecol. Health Dis. 2015;26:10.3402 / mehd.v26.26191.
 57. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. Arq Gastroenterol 2017;54(3) 255-262.

RBMC

REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

Realização

