



CIÊNCIAS DA SAÚDE:

ESTUDOS PARA MANUTENÇÃO E MELHORIA DA VIDA

VOLUME XI

Frederico Celestino Barbosa

Ciências da saúde: estudos para manutenção e melhoria da vida

11^a ed.

Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre
Piracanjuba-GO

11ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Barbosa, Frederico Celestino
B238C Ciências da saúde: estudos para manutenção e melhoria da vida
/ Frederico Celestino Barbosa. – Piracanjuba-GO

Editora Conhecimento Livre, 2024

168 f.: il

DOI: 10.37423/2024.edcl981

ISBN: 978-65-5367-532-2

Modo de acesso: World Wide Web

Incluir Bibliografia

1. equipe 2. prevenção 3. tratamento 4. diagnóstico 5. prognóstico I. Barbosa, Frederico Celestino II.
Título

CDU: 613

<https://doi.org/10.37423/2024.edcl981>

O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

EDITORIA CONHECIMENTO LIVRE

Corpo Editorial

MSc Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior

MSc Humberto Costa

MSc Thays Merçon

MSc Adalberto Zorzo

MSc Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno

PHD Willian Douglas Guilherme

MSc Andrea Carla Agnes e Silva Pinto

MSc Walmir Fernandes Pereira

MSc Edisio Alves de Aguiar Junior

MSc Rodrigo Sanchotene Silva

MSc Adriano Pereira da Silva

MSc Frederico Celestino Barbosa

MSc Guilherme Fernando Ribeiro

MSc. Plínio Ferreira Pires

MSc Fabricio Vieira Cavalcante

PHD Marcus Fernando da Silva Praxedes

MSc Simone Buchignani Maigret

Dr. Adilson Tadeu Basquerote

Dra. Thays Zigante Furlan

MSc Camila Concato

PHD Miguel Adriano Inácio

MSc Anelisa Mota Gregoleti

PHD Jesus Rodrigues Lemos

MSc Gabriela Cristina Borborema Bozzo

MSc Karine Moreira Gomes Sales

Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares

MSc Pedro Panhoca da Silva

MSc Helton Rangel Coutinho Junior

MSc Carlos Augusto Zilli

MSc Euvaldo de Sousa Costa Junior

Dra. Suely Lopes de Azevedo

Dr. Francisco Odecio Sales

MSc Ezequiel Martins Ferreira

MSc Eliane Avelina de Azevedo Sampaio

MSc Carlos Eduardo De Oliveira Gontijo

Dr. Rodrigo Couto Santos

Dra. Milena Gaion Malosso

PHD Marcos Pereira Dos Santos

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	6
MECANISMOS DE AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DECORRENTES DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	
Gabriel Sembeneli	
Sofia Banzatto	
DOI 10.37423/240709140	
CAPÍTULO 2	9
DESMISTIFICANDO A CURCUMINA: INEFICÁCIA NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES	
ANA PAULA KELM DA SILVA	
Renata Adriana Labanca	
DOI 10.37423/240709148	
CAPÍTULO 3	53
"CENÁRIO HOSPITALAR PARA PREVENÇÃO E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS "	
Marcia Cristiane de Lima Peixoto	
Christiane Garcia Allevato	
DOI 10.37423/240709152	
CAPÍTULO 4	71
A GRIPE PNEUMÔNICA INVADE O PIAUÍ : A EPIDEMIA DE GRIPE ESPANHOLA (1918-1919)	
Denise Soares e Silva	
Joseanne Zingleara Soares Marinho	
DOI 10.37423/240709169	
CAPÍTULO 5	82
O USO DA IMUNOFLUORESCÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DAS PATOLOGIAS BUCAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
Tyara Dwan Silva Leal Da Silva	
Eduardo Coelho Ferreira	
Caio Fernando Carneiro Amorim de Sousa	
Paulo Henrique dos Santos Falcão	
Clarinda Pires de Carvalho Mello	
Clarissa Lopes Vieira	
DOI 10.37423/240709171	

CAPÍTULO 6	93
NOMOFobia NO AMBIENTE DE TRABALHO HOSPITALAR	
Livia de Moraes Ribeiro Meirelles	
Ana Clara Gonzaga Militão	
Ana Júlia Silva de Almeida	
Beatriz Oliveira de Paula	
Laura Loures Vilela	
Rebecca de Araujo Faria	
Welderson Rikcharddy Luiz Nunes Teixeira	
Samara Caram Aniceto	
DOI 10.37423/240709173	
CAPÍTULO 7	100
REABILITAÇÃO ORAL COM CERÂMICAS ODONTOLÓGICAS: RELATO DE CASO CLÍNICO	
Júlia Saccol Freitas	
Fernando Zurlo Dellazzana	
DOI 10.37423/240709191	
CAPÍTULO 8	117
CIMENTAÇÃO DE CERÂMICAS ODONTOLÓGICAS: RELATO DE CASO CLÍNICO	
Júlia Saccol Freitas	
Fernando Zurlo Dellazzana	
DOI 10.37423/240709192	
CAPÍTULO 9	135
AVALIAÇÃO CLÍNICA, ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE SETE CASOS DA ÚLCERA DE MARJOLIN	
Orlando José dos Santos	
DOI 10.37423/240709201	
CAPÍTULO 10	155
MAJOR CONSIDERATIONS OF THE NUTRIENTS, PROBIOTICS AND GUT MICROBIOTA IN THE TREATMENT OF PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS	
Michelle Silva Rocha	
Pâmela Crestani Loro	
Loreena Lemos de Aquino	
Raimundo Nonato de Araújo Soares	
Edinaldo Marinho de Carvalho	
Ágda Tamires da Silva	
Naiana da Silva Castro Rodrigues	
Vinícius Bezerra Lopes	
Thaís Fernandes Borges	
DOI 10.37423/240709203	

Capítulo 1



10.37423/240709140

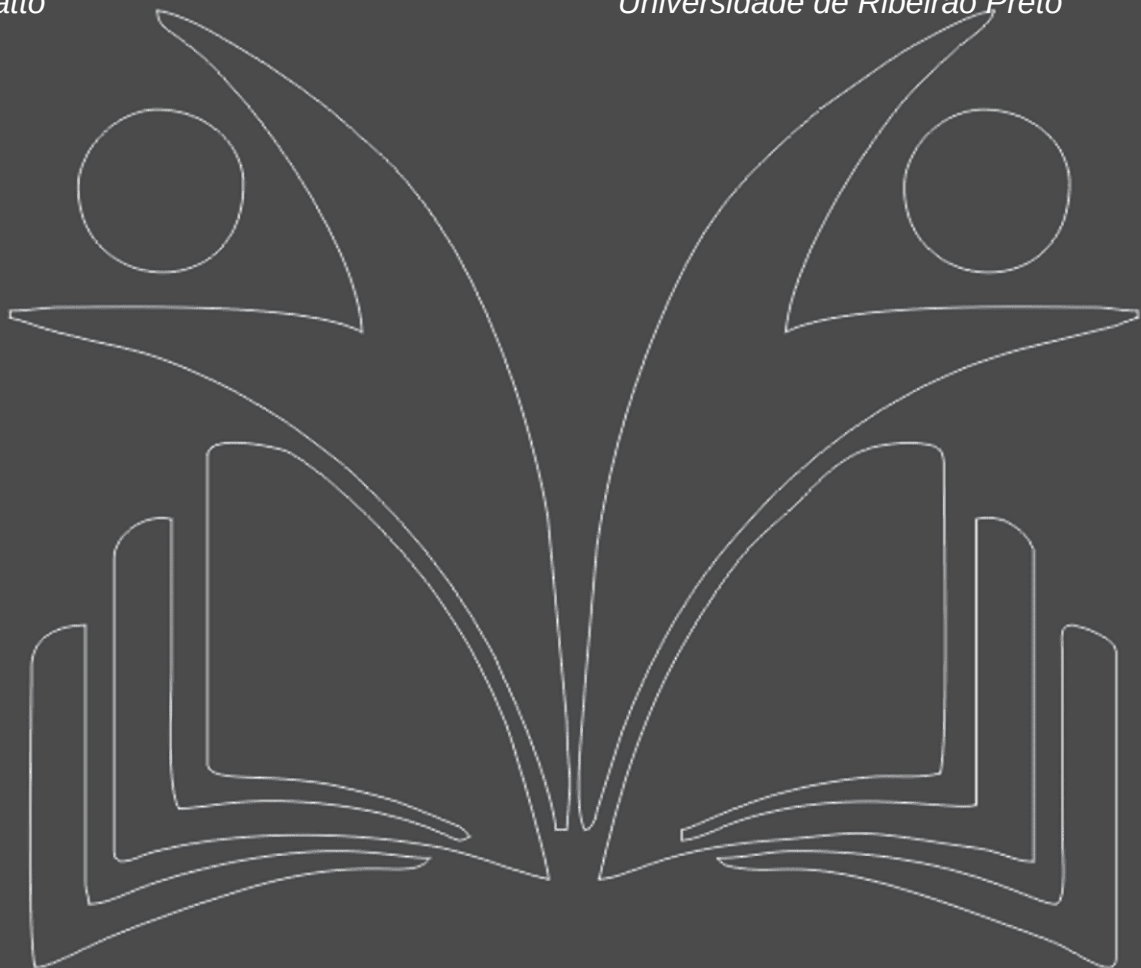
MECANISMOS DE AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DECORRENTES DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Gabriel Sembeneli

Universidade de Ribeirão Preto

Sofia Banzatto

Universidade de Ribeirão Preto



A ansiedade é um dos transtornos mentais mais frequentes dos pacientes psiquiátricos. Ela consiste em sensações desagradáveis, como palpitações e dispnéia, gerados por um estado de hipervigilância, de forma a causar prejuízo ao bem estar do paciente, para além de seu estado psicológico. O objetivo do presente estudo é caracterizar os mecanismos do aumento da pressão arterial em pacientes com transtornos ansiosos. Como método de pesquisa desta revisão narrativa da literatura, foi feita uma seleção de artigos dentro de limitações pré-estabelecidas, sendo a Base de Dados as plataformas PUBMED e SciELO, no período de 2019 a 2022, Unitermos: Ansiedade; Pressão Arterial; Hipertensão; Critérios de Inclusão: estudos originais; título com os unitermos; revisões sistemáticas e meta-análises; Critérios de Exclusão: outros tipos de estudo. Os resultados indicam que o mecanismo aumentado de ativação do sistema nervoso simpático é um dos grandes influenciadores da hipertensão, visto que, através das catecolaminas produzidas pelas adrenais, há um aumento da força de contração do coração e vasoconstrição. Além disso, a ativação exacerbada do sistema simpático provoca a hiperatividade do sistema renina-angiotensina, um dos responsáveis pelo balanço eletrolítico, contribui fortemente para o aumento da pressão arterial. Ademais, o aumento da ação simpática promove um ambiente inflamatório, em que citocinas inflamatórias acabam por desbalancear a homeostase endotelial, prejudicando sua função. Como exemplo, há a IL-17, que atua na diminuição da ação da enzima NO sintase, reduzindo a quantidade de NO e, portanto, diminuindo a vasodilatação, o que aumenta a pressão no capilar. Desta maneira, pode-se concluir que alguns dos mecanismos de aumento da pressão arterial em pacientes com transtornos ansiosos são decorrentes da hiperfunção do sistema simpático e do ambiente pró-inflamatório da doença. Portanto, é importante na prática clínica atentar-se para os pacientes que sofrem desses transtornos psiquiátricos para que haja um monitoramento quando a função cardiovascular.

Palavras-chave: Ansiedade; Pressão Arterial; Hipertensão.

Agradecimentos: Ao Núcleo de Pesquisa do Curso de Medicina, UNAERP - Campus de Ribeirão Preto, SP, Brasil e à Orientadora Msc. Sofia Banzatto.

Capítulo 2



10.37423/240709148

DESMISTIFICANDO A CURCUMINA: INEFICÁCIA NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES

ANA PAULA KELM DA SILVA

Universidade Federal de Minas Gerais

Renata Adriana Labanca

Universidade Federal de Minas Gerais



Resumo: A curcumina, um pigmento derivado do rizoma da planta *Curcuma longa*, é amplamente utilizada na dieta e tem sido objeto de vários estudos devido à sua ampla gama de efeitos, incluindo ações antioxidantes, antitumorais, anti-inflamatórias, antidiabéticas, entre outras. Este artigo, no entanto, busca desmistificar a eficácia da curcumina no controle do diabetes mellitus II e suas complicações. Embora a curcumina tenha demonstrado uma série de atividades metabólicas, celulares e moleculares benéficas à saúde, nossa revisão bibliográfica, que compila estudos de 1995 a 2018 do banco de dados Scopus, conclui que a evidência atual não suporta a eficácia da curcumina no controle do diabetes mellitus e suas complicações. Dos 94 artigos selecionados inicialmente, 65 foram abordados neste estudo de revisão. Apesar dos potenciais benefícios da curcumina, são necessários estudos mais robustos e resultados mais concretos para aumentar a confiabilidade dos dados obtidos e estender sua aplicabilidade clínica. Este trabalho, portanto, destaca a necessidade de cautela e de uma compreensão mais profunda ao considerar a curcumina como um agente terapêutico para o diabetes mellitus.

Palavras-chave: *Curcuma longa*. Colesterol. Dislipidemia. Antioxidante. Anti-inflamatório. Diabetes Mellitus. Curcumina. Eficácia Terapêutica.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome causada por distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na ação ou secreção de insulina. Não é apenas uma doença, ela se torna a causa de outras doenças crônicas e complicações. Estima-se que cerca de 143 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de diabetes e acredita-se que esse número possa dobrar até 2030. O Brasil está entre os 10 países mais estudados com maior número de pessoas com diabetes (AKBAR et al., 2018).

O diabetes é uma doença endócrino-metabólica e geneticamente heterogênea, podendo causar várias complicações microvasculares (nefropatia diabética, neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (aterosclerose, doenças coronarianas e acidente vascular cerebral) levando às principais causas de morbidade e mortalidade. Diabetes mellitus é considerado uma doença não curável, mas controlável (KHATTAB; AL-AMOUDI; AL-FALEH, 2013; ASSIS et al., 2017; AKBAR et al., 2018).

O Diabetes tipo II afeta a capacidade do organismo de converter o açúcar presente no sangue em energia, processo que é controlado pela insulina. Dessa forma, o organismo não responde à insulina como deveria e também não produz insulina convenientemente, resultando na subida anormal e progressiva dos níveis de glicemia (AFIFI; EL-BITAR; AHMED, 2014).

A síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco que aumentam a incidência do desenvolvimento do diabetes tipo II e de doenças cardiovasculares (AFIFI; EL-BITAR; AHMED, 2014). Esses fatores de risco incluem hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão, obesidade e sedentarismo. A síndrome metabólica tornou-se um grave problema de saúde pública cuja prevalência e incidência estão crescendo junto com o aumento mundial do crescimento populacional, envelhecimento, dietas pouco saudáveis, obesidade e estilos de vida sedentários (FAIZAL et al., 2009; KHATTAB; AL-AMOUDI; AL-FALEH, 2013; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

O estresse oxidativo também desempenha um papel crítico na disseminação das complicações na pessoa doente. Dessa maneira, os antioxidantes forneceram uma resposta eficaz e benéfica para o tratamento do diabetes estando presente em produtos naturais. A atividade hipoglicemiante de um vasto número de plantas tem sido avaliada e confirmada em modelos animais oferecendo uma chave natural para desbloquear complicações diabéticas (AKBAR et al., 2018).

Nesse contexto destaca-se a curcumina, o principal pigmento da *Curcuma longa*. Diversos estudos modernos mostraram que a curcumina tem uma ampla gama de efeitos farmacológicos, como efeitos

antioxidantes, anti-inflamatórios, hipolipidêmicos e hipoglicêmicos (HOUSTON et al., 2009). Muitas pesquisas revelaram que a curcumina possui efeitos terapêuticos no diabetes, nefropatia diabética, resistência à insulina, doenças relacionadas ao metabolismo e disfunção endotelial induzida pelo diabetes.

Devido à eficácia dos polifenóis na regulação de múltiplos alvos, esses tem recebido considerável interesse no tratamento e prevenção da Síndrome Metabólica e desenvolvimento do diabetes (PÉREZ-TORRES et al., 2013). No entanto, a curcumina tem baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade oral, o que limita em parte a sua aplicação clínica (CICERO et al., 2017 TONG et al., 2018).

A atividade de pesquisa sobre a curcumina tem sido intensamente aumentada. A curcumina exibe um conjunto de atividades metabólicas, celulares e moleculares, que podem individualmente ou em combinação ter uma série de efeitos benéficos à saúde (SURESH, YADAV, SURESH, 2006).

Apesar dessas potenciais vantagens, a eficácia da curcumina no controle do diabetes mellitus e suas complicações ainda é um tópico de debate. Este estudo busca esclarecer essa questão, fornecendo uma análise abrangente dos estudos existentes e destacando a necessidade de pesquisas adicionais para confirmar ou refutar a eficácia da curcumina como um agente terapêutico no tratamento do diabetes mellitus.

METODOLOGIA

Foi realizado uma análise sistemática mediante um levantamento bibliográfico de artigos disponíveis no banco de dados Scopus, no período de 1995 a 2018. A coleta de dados ocorreu em janeiro/2019, e para realizar a seleção dos artigos, usou-se os descritores "curcumin", "diabetes mellitus" e "cholesterol", com adição do filtro de artigos de revisão. Foram selecionados os artigos originais que estavam disponíveis na íntegra sendo encontrados através dos descritores um total de 94 artigos. Em uma segunda análise foi realizada a avaliação dos títulos, dos resumos e das palavras-chaves das publicações identificadas na busca inicial, sendo selecionados aqueles que abordavam diretamente o assunto. Ao final restaram 65 artigos dos quais foram lidos e foram abordados nesse estudo de revisão.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 ALIMENTOS FUNCIONAIS

Os alimentos funcionais são todos os alimentos consumidos na alimentação cotidiana que podem trazer diversos benefícios fisiológicos e metabólicos ao organismo além do nutrir. Se caracterizam por além das propriedades benéficas nutricionais básicas, possuem compostos que agem como substâncias moduladoras que auxiliam na prevenção de diversas doenças crônico degenerativas (MORAES; COLLA, 2006).

As plantas produzem substâncias para se protegerem contra agressões da natureza, acarretando na produção de compostos com potencial ação fungicida, inseticida e antibacteriana. Porém, para ser considerado um alimento funcional é necessário manter a apresentação original do alimento com suas principais características químicas de forma que possam demonstrar os reais benefícios ao organismo (VIDAL et al., 2012).

A sociedade moderna tem despertado grande interesse pela utilização de alimentos que possam prevenir ou reduzir o risco de algumas doenças crônicas tais como o câncer, o diabetes e as doenças cardiovasculares. Os profissionais de saúde vêm estudando, há alguns anos, os efeitos benéficos e protetores de alguns desses alimentos, reforçando a necessidade de sua ingestão diária (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

1.1.1 A CURCUMA LONGA

A cúrcuma ou açafrão-da-Índia é uma espécie originária do sudeste asiático, e é conhecida popularmente no Brasil como açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, cúrcuma ou gengibre amarelo. Considerada como uma preciosa especiaria, a cúrcuma é utilizada na culinária na forma de pó desde tempos antigos devido as suas características flavorizantes, corante e conservante de alimentos (CECILIO FILHO et al., 2000).

A cúrcuma é uma planta de origem asiática e apresenta longo histórico de uso como alimento ou fármaco na Índia, China e outros países asiáticos. O turmérico, também conhecido na culinária como açafrão vem de uma árvore perene de haste curta e cresce naturalmente em climas tropicais. Possui folhas curvadas, oblongo-lanceolada, com pecíolos compridos, e a inflorescência em haste contém flores pequenas e amareladas. A Índia produz a maior parte da oferta mundial de cúrcuma (MESA et

al., 2000; GAMBINO; MUSSO; CASSADER, 2011; TAPPIA; XU; DHALLA, 2013; ZHANG et al., 2015; DIZAJI et al., 2018).

A cor amarela da cúrcuma é principalmente devido à presença de curcuminóides polifenólicos. A cúrcuma contém principalmente três curcuminóides: a curcumina, demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina, com abundâncias relativas de 80%, 17% e 3%, respectivamente (GAMBINO; MUSSO; CASSADER, 2011; SAHEBKAR, 2012; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, 2016; CICERO et al., 2017; DIZAJI et al., 2018).

Seus rizomas tuberosos estão em uso desde a antiguidade, e são utilizados na forma de condimento, tempero, conservante de alimentos, corante, e estimulante aromático. A curcumina ingerida por via oral demonstrou proteger vários tecidos contra os danos causados por diversas patologias que acometem o organismo humano. Ela possui efeito hepatoprotetor, renoprotetor, cardioprotetor, neuroprotetor, gastroprotetor, atividades antiespasmódicas e antiflatulenta no intestino, atividade antioxidante, anti-inflamatória, antiaterosclerótica, antibacteriana, antitumoral, anticoagulante e antidiabética (AZIZ et al., 2012; SAHEBKAR, 2013; AGRAWAL; GOEL, 2016; KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016).

O Açafrão é atualmente listado como geralmente reconhecido como seguro (GRAS) classificado como agente corante e aromatizante em alimentos pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) (AGRAWAL; GOEL, 2016).

Nos dias atuais é reconhecida cientificamente como um alimento funcional (MARCHI et al., 2016). Apesar de não ter sua alegação reconhecida pela agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) no Brasil (BRASIL, 2018), não é possível saber se já houve solicitação de alegação por parte das indústrias e foi negada, ou se ainda não existiu essa demanda.

A planta é do tipo herbácea e perene, cultivada em vários estados do Brasil, e atinge em média 120 a 150 centímetros de altura em condições favoráveis de clima e solo. As folhas grandes, oblongo-lanceolada, sem pelos de coloração verde clara que exalam um perfume agradável quando amassadas. Apresentam pecíolos compridos e a inflorescência em haste contém flores pequenas e amareladas na forma de espiga (Figura 1) (CECILIO FILHO et al., 2000; PÉRET-ALMEIDA, 2006).

Figura 1. Morfologia da *Curcuma longa*.



Fonte: KÖHLER, 2007.

O sistema radicular é composto por um rizoma principal tuberoso arredondado ou ovoide denominado de “cabeça” ou “pião”, com várias ramificações secundárias laterais menores denominadas “dedos” (Figura 2). São os rizomas que representam o interesse econômico e medicinal, e o comércio da cúrcuma pode ser realizado na forma inteira (rizomas secos), moída (em pó) obtido após secagem e moagem dos rizomas, bem como na forma de extrato (extrato de pigmentos e óleos essenciais) (CECILIO FILHO et al., 2000; NAGHETINI, 2006).

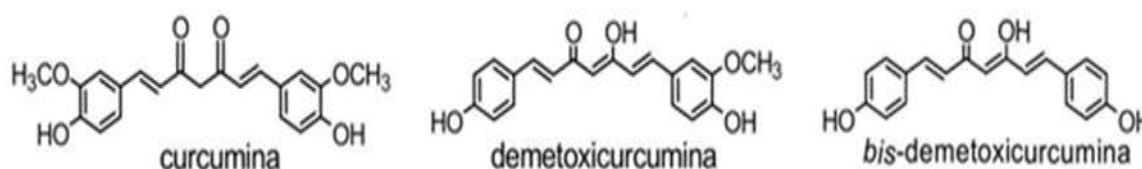
Figura 2. Estruturas do rizoma da *Curcuma longa*.



Fonte: SIMON, 2014.

A *Curcuma longa* possui três tipos de curcuminóides: curcumina, demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina (Figura 3). A curcumina apresenta dois grupos metoxila, a demetoxicurcumina contém apenas um grupo metoxila e a bis-demetoxicurcumina não apresenta grupo metoxila (JURENKA, 2009).

Figura 3. Estruturas químicas dos curcuminóides.



Fonte: JURENKA, 2009.

A obtenção dos derivados de *C. longa* pode ser realizada através de diferentes métodos extrativos: maceração estática e dinâmica, decocção, infusão, percolação, extração em aparelho tipo Soxhlet, refluxo, turbólise, extração em banho de ultrassom e hidrodestilação para os óleos essenciais (GUPTA *et al.*, 2012).

1.1.2. PROCESSAMENTO

Comercialmente a cúrcuma pode ser encontrada disponível na forma inteira, em pó ou extrato. Sobretudo a forma em pó é a mais comum e seu processamento pode ser alterado de acordo com o país produtor. A obtenção de seus derivados pode ser realizada através de diferentes métodos extrativos, porém o processo mais simples será comentado a seguir (NAGHETINI, 2006).

Segundo PÉRET-ALMEIDA (2000), o processamento ideal da cúrcuma inicia-se com a colheita, lavagem e seleção dos melhores rizomas. Em seguida, ocorre o processo de cocção em água fervente por 10 minutos. A cocção facilita o processo de secagem, promovendo a gelatinização do amido e a uniformidade da cor do produto. Após a cocção, os rizomas são fatiados e secados ao sol. O processo de secagem dura em torno de 10 a 15 dias até os rizomas tornarem-se quebradiços. Posteriormente são triturados e peneirados, embalados e levados para a comercialização em pó (NAGHETINI, 2006).

A cúrcuma em pó é empacotada a granel em recipientes de fibra de vidro ou de metal, a fim de evitar a perda da cor, dos óleos essenciais e da absorção de umidade. No varejo, o pó pode ser encontrado em embalagens plásticas ou de vidro (NAGHETINI, 2006).

1.1.3. A CURCUMINA

A curcumina é um pigmento amarelo brilhante, caracterizado como principal componente ativo obtido do rizoma seco da planta (*Curcuma longa*), com característica de odor forte, agradável, sabor levemente amargo e picante, semelhante ao gengibre (NAGHETINI, 2006; MARCHI *et al.*, 2016).

Nos Estados Unidos, essa cor característica é utilizada no preparo das formulações de pickles e pastas de mostarda. E, devido ao seu aroma característico, e sabor picante e levemente amargo, é um condimento de grande importância na culinária no preparo de aves ensopadas, nas preparações apimentadas, nos molhos, ovos mexidos, omeletes, maioneses, salada e em formulações de condimentos como *curry* (NAGHETINI, 2006).

A curcumina por possuir baixa biodisponibilidade quando administrada por via oral devido à má absorção, rápida metabolização e eliminação, é recomendado ser consumida em associação com adjuvantes que bloqueiam a sua biotransformação e aumentam sua absorção como a pimenta, quercetina e alimentos que tenham oleosos como óleo de coco e azeite (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

Apesar da variedade dos efeitos benéficos apresentados por esse alimento funcional seu consumo ainda é reduzido pela população brasileira como agente protetor da saúde (GUPTA *et al.*, 2012; ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2012; KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016).

1.2. PROPRIEDADES FUNCIONAIS DA CURCUMINA

Devido as suas características químicas, a curcumina possui a capacidade de interagir e regular múltiplas vias da sinalização celular de maneira direta ou indireta e afetar vários alvos moleculares diferentes (ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2012).

Evidências tem confirmado que a curcumina interage com as diversas moléculas-alvo através de ligações covalentes, hidrofóbicas e de hidrogênio. Ela é capaz de se adaptar a diferentes conformações para maximizar o contato de seus domínios hidrofóbicos com a molécula-alvo. Isso é possível devido aos seus dois anéis metoxifenóis estarem unidos por uma ligação flexível (GUPTA *et al.*, 2011; RESENDE; OLIVEIRA; LABANCA, 2017).

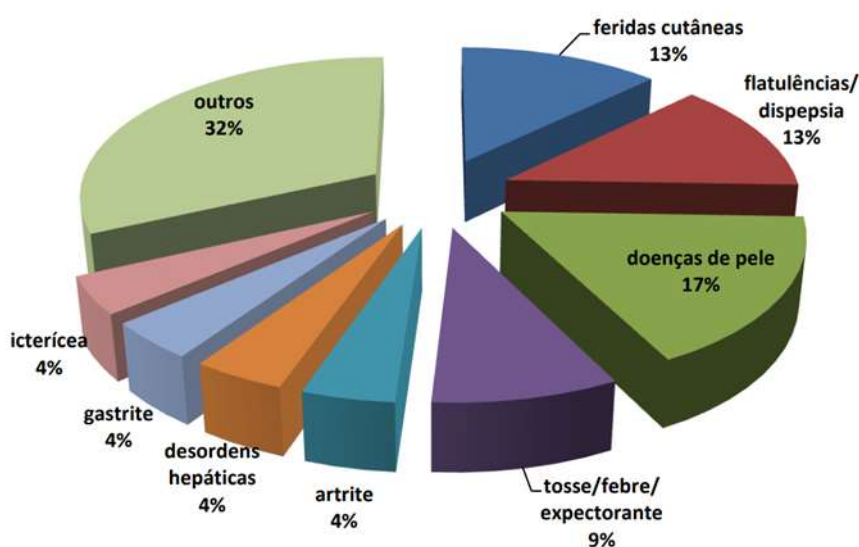
Além de sua principal utilização como condimento, possui substâncias antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antitumoral. É classificada como um suplemento nutricional eficaz,

despertando o estudo de suas propriedades funcionais quando consumida diariamente na forma de cápsulas, em associação às refeições (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

A curcumina apresenta diversas propriedades farmacológicas, e possui diversos usos populares e tradicionais. A *Curcuma longa* é utilizada tradicionalmente para múltiplas enfermidades, sendo os rizomas a principal parte da planta empregada nas preparações. Conforme pode ser observado na Figura 4, os rizomas são principalmente empregados para tratamento de: feridas cutâneas (13%), flatulências e dispepsia (13%), doenças de pele (17%) como dermatite, dermatomicoses, infecções de pele e parasitas de pele, tosse/febre/expectorante (9%), artrite (4%), desordens hepáticas (4%), gastrite (4%) e icterícia (4%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Outros usos (32%) da curcumina são relatados em estudos científicos para o tratamento de várias patologias como: diabetes, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, doenças renais, depressão, doenças do sistema nervoso como Alzheimer e Parkinson. Também, no tratamento de doenças parasitárias, fúngicas, bacterianas e virais. Além do uso potencial como anti-inflamatório e antioxidante (GUPTA *et al.*, 2012; MARCHI *et al.*, 2016).

Figura 4. Principais usos populares para os rizomas de *C. longa*.



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015.

1.2.1. AÇÃO ANTIDIABÉTICA

Diabetes é um distúrbio hiperglicêmico que afeta múltiplos órgãos como o cérebro, coração, fígado e rins. Vários fatores estão associados ao desenvolvimento e agravamento dessa doença. O diabetes

mellitus pode ser classificado de dois tipos, diabetes tipo I e diabetes tipo II. No diabetes tipo I ocorre destruição das células beta do pâncreas por um processo autoimune ocorrendo deficiência absoluta na produção de insulina (GROSS *et al.*, 2002).

Já o diabetes tipo II é mais comum do que o tipo I, sendo caracterizado por uma deficiência na produção pancreática de insulina e/ou a uma redução da sensibilidade dos tecidos à essa insulina, conhecido como resistência periférica à insulina (GROSS *et al.*, 2002).

A Curcumina através de seus inúmeros receptores e sua vasta atuação, tem sido utilizada no tratamento do diabetes e suas complicações. O efeito da curcumina na melhora da hiperglicemia tem sido demonstrado através da ação hipoglicemiante e também de sua capacidade de aumentar a síntese e excreção de insulina pelo pâncreas devido ao papel protetor das ilhotas contra o estresse oxidativo e a apoptose (AGGARWAL; HARIKUMAR, 2009).

O diabetes mellitus tipo II é caracterizado por deficiência na produção de insulina ou resistência das células a essa insulina, provocando um quadro de hiperglicemia. Os antidiabéticos atuais estão associados a efeitos colaterais, dessa maneira, estudos veem sendo realizados para buscar terapias alternativas no manejo dessa doença crônica. O uso de produtos naturais e extratos vegetais tem ganhado grande atenção nos dias atuais como alternativa terapêutica por apresentar boa eficácia, efeitos colaterais reduzidos e baixo custo (MURUGAN; PARI, 2006; KHATTAB; AL-AMOUDI; AL-FALEH, 2013; KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016; EL-FAR *et al.*, 2017).

A curcumina altera os níveis de insulina, glicemia e promove regeneração de ilhotas pancreáticas com aumento da síntese e secreção de insulina (AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016; EL-FAR *et al.*, 2017).

Estudos relatam que estresse oxidativo e os radicais livres desempenham um papel crucial no comprometimento das células beta pancreáticas. A acumulação desses radicais livres danifica proteínas, DNA e lipídios provocando vários efeitos negativos, como disfunção fisiológica, morte celular e incidência de várias doenças como o diabetes. Dessa forma, pesquisadores buscam encontrar um agente antidiabético ideal com atividade hipoglicemiante e antioxidante para o tratamento do diabetes (AZIZ *et al.*, 2012; EL-FAR *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos propostos para morte de células β através do estresse oxidativo é a expressão reduzida dos fatores Pdx-1 e Nkx6.1 responsáveis pela expressão do gene de insulina, secreção, diferenciação e replicação das células β pancreáticas. A curcumina tem mostrado regulação positiva

na expressão do gene da insulina aumentando significativamente a secreção de insulina e regeneração de células β pancreáticas (EL-FAR *et al.*, 2017).

A curcumina também através do seu poderoso efeito antioxidante tem induzindo a regulação positiva de diversas proteínas antioxidantes e citoprotetoras. Sua atividade antioxidante regula diretamente as espécies reativas de oxigênio e reduz os danos oxidativos causados às ilhotas pancreáticas, resultando em um aumento relativo na secreção de insulina e, conseqüentemente, diminuição nos níveis de glicose plasmáticas (REDDY *et al.*, 2009; GUTIERRES *et al.*, 2012; AZIZ *et al.*, 2012; KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016).

Estudos realizados com a administração de curcumina na dose de 100mg / kg por 14 dias em ratos proporcionou uma recuperação das células produtoras de insulina e potencializou síntese de insulina nas ilhotas de Langherans (AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016; EL-FAR *et al.*, 2017).

1.2.2. AÇÃO HIPOLIPIDÊMICA

A curcumina exibe atividade hipolipidêmica através da diminuição significativa dos níveis de triglicérides, ácidos graxos livres, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Além disso, normaliza os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes diabéticos (AGGARWAL; HARIKUMAR, 2009).

Esse efeito, é devido ao aumento da β -oxidação de ácidos graxos, redução da biossíntese lipídica através da redução da enzima ácido graxo sintase (FAS), responsável por catalisar a síntese de ácidos graxos, e redução da acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT) enzima presente no fígado que catalisa a formação de ésteres de colesterol a partir do colesterol (PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2013).

O diabetes Mellitus II, é um fator de risco para a doença cardiovascular (DCV) e está associado ao metabolismo alterado de lipídios e lipoproteínas, com níveis aumentados de triglicérides, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e ácidos graxos livres. O excesso de lipídios e o acúmulo anormal em vários tecidos, incluindo o fígado e músculo provocam resistência à insulina culminando em redução das células beta pancreáticas (PARI; MURUGAN, 2007; KARTHIKESAN; PARI; MENON, 2010; NAJAFIAN, 2014; KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016).

O fígado desempenha um papel fundamental na homeostase dos lipídios, e é gravemente afetado no diabetes. Esse tecido participa da captação, oxidação e conversão metabólica de ácidos graxos livres,

e da síntese de colesterol e triglicérides. O metabolismo inadequado de lipídios pode explicar a maior predisposição do indivíduo diabético a desenvolver complicações vasculares como a aterosclerose (PARI; MURUGAN, 2007).

A hiperlipidemia é uma complicação reconhecida do diabetes mellitus, caracterizada por níveis elevados de colesterol, triglicérides, LDL e VLDL. Com os níveis elevados desses lipídios, o desenvolvimento de complicações vasculares em pacientes diabéticos se estabelece de forma rápida. Outro fator contribuinte para a dislipidemia é a redução da lipoproteína lipase, uma enzima crucial na remoção e degradação de triglicerídeos da circulação e do tecido hepático a qual é atenuada pela privação de insulina ou pela sua resistência (BABU; SRINIVASAN, 1997; PARI; MURUGAN, 2007; MIAO *et al.*, 2014).

Segundo Karthikesan, Pari e Menon (2010) pacientes diabéticos em tratamento com insulina possuem níveis plasmáticos de triglicérides reduzidos devido à ativação da lipoproteína lipase. Nesse contexto, após a administração da curcumina, houve queda dos níveis de triglicérides que pode ser explicado devido ao aumento da secreção de insulina induzida pela curcumina, aumentando a atividade da lipase.

Dessa forma, uma estratégia adotada para prevenir complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos é o tratamento da dislipidemia com agentes hipolipemiantes proveniente de plantas medicinais. Os curcuminóides são produtos naturais utilizados com ação hipolipidêmica, e modificadora dos lipídios séricos, contam com uma longa história na culinária do sul da Ásia e do Oriente Médio. Vários estudos têm demonstrado a ação positiva da curcumina na prevenção de complicações cardiovasculares, no tratamento do diabetes e outros distúrbios relacionados com a dislipidemia (TAPPIA; XU; DHALLA, 2013; SAHEBKAR, 2014; NAJAFIAN, 2014; PANAHI *et al.*, 2017; YAN; LI; MIAO, 2017).

A curcumina tem mostrado efeito benéfico na redução de lipídios séricos. Resultados obtidos em relação ao perfil lipídico mostraram reduções significativas em triglicérides, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Como forma positiva houve aumento da concentração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (DEVADASU; WADSWORTH; KUMAR, 2011; SAHEBKAR, 2013; NAJAFIAN, 2014; ZHENG *et al.*, 2016; AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016; PANAHI *et al.*, 2017).

O efeito hipolipêmico da curcumina é evidenciado pela atenuação dos ácidos graxos livres, triglicerídeos e colesterol. Esse efeito, é devido ao aumento da β -oxidação de ácidos graxos, redução

da biossíntese lipídica através da redução da FAS, responsável por catalisar a síntese de ácidos graxos, e redução da ACAT enzima presente no fígado que catalisa a formação de ésteres de colesterol a partir do colesterol (PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2013).

A redução dos níveis de colesterol pode ser explicada pela inibição das enzimas hepáticas HMG-CoA redutase a qual é uma enzima da via metabólica que catalisa a síntese de colesterol. Níveis elevados da HMG-CoA produz excessivamente colesterol resultando na formação de células espumosas, um fator crucial no desenvolvimento da aterosclerose. Esta enzima é alvo para inúmeros fármacos disponíveis no mercado para baixar o colesterol conhecidos coletivamente como estatinas, e tem sido alvo da curcumina na redução do colesterol hepático (BABU; SRINIVASAN, 1997; REDDY *et al.*, 2009; LECERF, 2012; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013).

Segundo Karthikesan, Pari e Menon (2010) o aumento da atividade da enzima HMG-CoA redutase foi observada no fígado de ratos diabéticos em um estudo conduzido na Índia. Os resultados foram promissores ao observar que o tratamento com um metabólito ativo da curcumina diminui significativamente a concentração dessa enzima nesse tecido.

Dessa maneira, pode-se concluir que o uso de curcuminóides na dieta pode diminuir a função lipídica no sangue através da redução dos níveis séricos de triglicérides, colesterol total e LDL, e elevar os níveis de HDL, sabendo que níveis baixos de HDL é fator de risco para doença cardiovascular e aterosclerose. O HDL também pode ser aumentado por mudanças no estilo de vida, como atividade física regular, redução da ingestão de gordura, redução da ingestão de carboidratos e redução da massa corporal (PARI; MURUGAN, 2007; AZIZ *et al.*, 2012; SAHEBKAR, 2013; MIAO *et al.*, 2014; AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016; ZHENG *et al.*, 2016; AL- CICERO *et al.*, 2017; PANAHI *et al.*, 2017).

1.2.3. AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E AÇÃO ANTIOXIDANTE

A *Curcuma longa* L. apresenta potente ação anti-inflamatória. Este efeito é decorrente da sua capacidade de regular negativamente a ativação de vários fatores de transcrição relacionados ao processo inflamatório, entre eles o NF- κ B. Os fatores de transcrição desempenham papéis fundamentais na iniciação de uma resposta inflamatória. Eles são reguladores críticos nas respostas inflamatórias, responsáveis pela indução da expressão e secreção de citocinas, atraindo e ativando as células do sistema imunológico (NIEDERMEIER, 2010).

Os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativos que apresentam um número ímpar de elétrons na sua última camada de valência. Esses radicais são continuamente produzidos durante os

processos metabólicos, atuando como mediadores para a transferência de elétrons nas reações bioquímicas de oxido-redução (BARBOSA *et al.*, 2010).

A produção excessiva de radicais livres durante os processos metabólicos culmina no desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidante. Estes têm o objetivo de controlar níveis intracelulares das espécies reativas e reduzir os danos decorrentes do processo oxidativo. O estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, conduzindo à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e desequilíbrio homeostático (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).

A geração de espécies reativas é controlada pelo organismo através de sistemas de defesa antioxidantes. Estes sistemas podem ser divididos em enzimático e não enzimático. O sistema enzimático é composto por superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione reduzida (GSH) e a glutathione peroxidase (GPx). Já o sistema não enzimático inclui, especialmente, os compostos antioxidantes de origem dietética, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos, como a curcumina (BARBOSA *et al.*, 2010).

A propriedade antioxidante da curcumina é devido a sua capacidade em doar elétrons ou átomos de hidrogênio, permitindo estabilizar as espécies reativas, e consequentemente impedir as reações em cadeia provocada pelos radicais livres, como a peroxidação lipídica e seus danos celulares (ITOKAWA *et al.*, 2008).

Dessa forma, a curcumina tem demonstrado potente ação antioxidante atuando na redução da formação de espécies reativas, sequestro e neutralização dos radicais livres, aumento da concentração das enzimas antioxidantes no organismo e reparo dos danos ocasionados por esses radicais (ITOKAWA *et al.*, 2008; MARCHI *et al.*, 2016).

Os organismos aeróbicos, devido aos processos metabólicos, apresentam a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), podendo acarretar em estresse oxidativo, sendo este um dos principais responsáveis pelos processos de envelhecimento, mutação e morte celular, e por doenças como diabetes, aterosclerose e câncer (AZIZ *et al.*, 2012).

O estresse oxidativo é a consequência de uma redução na defesa dos sistemas antioxidantes ou aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O dano induzido pelo estresse oxidativo só ocorre quando as defesas antioxidantes são incapazes de neutralizar a produção das espécies reativas de oxigênio. Em condições fisiológicas normais, as EROs podem ser eliminadas ou inativadas

“*in vivo*” por diferentes sistemas antioxidantes endógenos ou exógenos derivados da dieta como vitamina C, vitamina E, e compostos fenólicos como a curcumina (FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2013).

Quando os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) estão aumentadas no organismo, podem promover modificações oxidativas nos lipídios, em proteínas e no DNA. Dessa forma, é de extrema importância proteger as células do dano oxidativo pelas espécies reativas de oxigênio (SEO *et al.*, 2008; KERCH, 2015).

O diabetes mellitus possui muitos fatores de risco relacionados à doença cardiovascular, sendo essa a principal causa de morte em indivíduos com DM. O estresse oxidativo originado pela produção de espécies reativas de oxigênio, a inflamação, a dislipidemia e a disfunção endotelial funcionam de maneira complexa para promover o rápido desenvolvimento da aterosclerose (DEVADASU; WADSWORTH; KUMAR, 2011; KERCH, 2015; ASSIS *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo está amplamente interligado com a síntese de LDL oxidada. Quando há uma concentração elevada de LDL circulante na corrente sanguínea, essas podem depositar-se nos vasos sanguíneos e sofrer oxidação, o que estimula a ação do sistema imunológico. A LDL-ox é reconhecida por macrófagos, que englobam essas lipoproteínas formando uma célula espumosa característica das lesões iniciais ateroscleróticas. A busca por estratégias eficazes, para prevenir a oxidação da LDL e reduzir o risco de doença cardiovascular tem aumentado. Dessa forma, a curcumina tem ganhado espaço como um potente antioxidante no manejo das complicações causadas pelo estresse oxidativo resultando em benefícios para o sistema cardiovascular (ASSIS *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo também gera produtos de oxidação lipídica, sendo o malondialdeído (MDA) produto secundário dessa oxidação, um marcador para o estresse oxidativo. A peroxidação lipídica é o processo de degradação oxidativa de lipídios no qual os radicais livres capturam elétrons das membranas celulares. Os produtos gerados são prejudiciais às células e estão associados à aterosclerose e danos cerebrais (MURUGAN; PARI, 2006).

Estudos realizados com ratos diabéticos demonstraram que os níveis de MDA estavam em níveis elevados no pâncreas, no fígado e na aorta de ratos diabéticos em comparação com o grupo controle, e esse cenário foi totalmente invertido na suplementação com a curcumina (SEO *et al.*, 2008; USHARANI *et al.*, 2008; AZIZ *et al.*, 2012).

A atividade antioxidante da curcumina foi demonstrada em estudos no ano de 1975, e desde lá vem atuando como um redutor de radicais livres de oxigênio. A curcumina pode diminuir a geração de espécies reativas de oxigênio *in vivo*, e inibir os danos causados por esses radicais através da manutenção das atividades de enzimas antioxidantes (SURESH; YADAV; SURESH, 2006).

A curcumina tem mostrado efeitos benéficos na diminuição de biomarcadores de estresse oxidativo no plasma, pois, inibe a oxidação do LDL promovendo a redução dos níveis plasmáticos de LDL-ox que desempenha um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose (SURESH; YADAV; SURESH, 2006). Também reduz os biomarcadores de estresse oxidativo no fígado como o MDA, marcador de peroxidação lipídica mais comumente utilizado. Além disso, promove uma regulação positiva da expressão no fígado das enzimas antioxidantes como paraoxonase 1 (PON1), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH) e glutathione peroxidase (GSH-Px) (MURUGAN; PARI, 2006; SEO *et al.*, 2008; KHATTAB; AL-AMOUDI; AL-FALEH, 2013; SAHEBKAR, 2014; ZHENG *et al.*, 2016; ASSIS *et al.*, 2017).

A PON1 é sintetizada no fígado e secretada para a corrente sanguínea, atuando principalmente na proteção contra a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) prevenindo contra a transformação de macrófagos em células espumosas, e favorecendo contra o desenvolvimento da aterosclerose. Ao hidrolisar produtos de oxidação da LDL, a PON1 reduz também o estresse oxidativo (SAHEBKAR, 2014; ASSIS *et al.*, 2017).

A superóxido dismutase (SOD) convertem enzimaticamente os ânions superóxido ($O_2^{\cdot -}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). E o peróxido de hidrogênio é reduzido pela enzima catalase e glutathione peroxidase (GSH-Px) (FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2013).

Outro efeito da curcumina é um aumento da atividade específica nas catalases séricas e hepáticas. A catalase é uma enzima produzida por quase todos os organismos vivos e ela é responsável pela decomposição do peróxido de hidrogênio à oxigênio e água. O peróxido de hidrogênio é uma substância tóxica decorrente do metabolismo celular, e uma de suas fontes é a β -oxidação de ácidos graxos necessário para a produção de diversos metabólitos essenciais. O peróxido de hidrogênio está relacionado com diversas patologias ligadas ao estresse oxidativo (BALBAA *et al.*, 2017).

Em uma análise verificou-se que a curcumina reduziu espécies reativas de oxigênio em pâncreas, aumentou os níveis plasmáticos de óxido nítrico (NO) em aortas favorecendo o relaxamento do músculo, diminuiu a resistência vascular periférica, a rigidez aórtica e estresse oxidativo. Todos esses

fatores contribuíram significativamente para a diminuição da pressão arterial (SAHEBKAR, 2013; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2016).

A lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) é um dos principais fatores da aterosclerose, originada pela oxigenação por radicais livres e oxidases. A proteína LOX-1 é o principal receptor de LDL oxidada na superfície das células endoteliais induzindo a aterosclerose. Outro benefício associado à curcumina foi redução da expressão da proteína LOX-1 em tecidos da aorta, e em micrografias patológicas mostrou reversão das lesões em aortas e degeneração de placas ateromatosas (SAHEBKAR, 2013; GHOSH *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2016).

O acúmulo de lipoproteína de baixa densidade oxidada na camada íntima de artérias favorece o recrutamento de monócitos e linfócitos. Os monócitos se diferenciam em macrófagos que são um dos contribuintes fundamentais para o desenvolvimento da placa aterosclerótica, eles internalizam as lipoproteínas modificadas utilizando receptores CD36 e dão origem às células espumosas devido ao grande acúmulo de lipídeos em seu citoplasma. Os macrófagos podem assumir diferentes perfis dependendo do seu estímulo. Os macrófagos M1 são pró-inflamatórios secretores de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-12 e TNF- α , e causam danos teciduais, enquanto os macrófagos M2 promovem estabilidade da placa através de sua reparação tecidual e propriedades anti-inflamatórias (CHEN *et al.*, 2015).

A curcumina tem mostrado efeitos no alívio da inflamação pois, diminui ativação dos macrófagos M1 induzidos pelas lipoproteínas oxidadas, reduzindo drasticamente a produção de citocinas inflamatórias, principalmente IL-6 e TNF- α . Além disso, inibe a expressão gênica dos receptores CD36 entre outros receptores sequestrantes de LDL oxidada, e por último inverte a apoptose celular (USHARANI *et al.*, 2008; DEVADASU; WADSWORTH; KUMAR, 2011; GAMBINO; MUSSO; CASSADER, 2011; LECERF, 2012).

Outro achado é a remoção pela curcumina de LDL oxidada acumulada pelos macrófagos dentro das paredes das artérias, que se tornaram sobrecarregadas. E, efluxo de colesterol via expressão de uma proteína reguladora (CERP) que medeia o deslocamento de colesterol para lipoproteínas pobres em lipídios, que então formam as lipoproteínas de alta densidade (HDL) exercendo seu efeito anti-aterosclerótico. (SAHEBKAR, 2014; CHEN *et al.*, 2015; CICERO *et al.*, 2017)

Outro parâmetro avaliado foi a velocidade média de onda de pulso (VOP), usada como indicador de rigidez arterial. A rigidez arterial está relacionada à disfunção endotelial e a aterosclerose. Dessa forma, foi avaliada a ação da curcumina como parâmetro primário na avaliação do risco de

aterosclerose, e foi observado uma redução expressiva na velocidade média de onda de pulso (CHUENG SAMARN *et al.*, 2014).

A cardiomiopatia diabética (DCM) é causada pelo diabetes provocando um distúrbio de função. A DCM causa alterações na função cardíaca diastólica ou sistólica, que podem eventualmente levar à isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca, tornando uma das principais causas de morte em diabéticos. Cerca de três quartos dos pacientes diabéticos morrem de doenças cardiovasculares (TONG *et al.*, 2018).

A cardiomiopatia diabética está associada tanto ao diabetes I quanto ao diabetes mellitus II. Acúmulo de lipídeos, geração excessiva de espécies reativas de oxigênio, hiperglicemia, produção de citocinas inflamatórias, apoptose e fibrose cardíaca estão envolvidas na fisiopatologia da doença (SALEM *et al.*, 2014 ABDEL-MAGEID *et al.*, 2018).

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, produzido a partir da L-arginina, por uma reação mediada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). O NO apresenta um papel dubio, às vezes benéfico, outras vezes prejudicial ao organismo. Esse radical livre está envolvido no relaxamento vascular e tem um papel de grande importância na proteção do vaso sanguíneo. No entanto o NO é potencialmente tóxico, a toxicidade se faz presente particularmente em situações de estresse oxidativo, geração de intermediários do oxigênio e deficiência do sistema antioxidante (WONGCHAROEN; PHROMMINTIKUL, 2009).

Em processos infecciosos, células ativadas como macrófagos, neutrófilos e células endoteliais secretam simultaneamente NO e intermediários reativos do oxigênio. Reações tóxicas podem ser vistas através da reação do NO com o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) resultando na formação de peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$), um poderoso oxidante de proteínas. A geração desses oxidantes pode provocar morte celular das células cardíacas (WONGCHAROEN; PHROMMINTIKUL, 2009).

A curcumina por possuir atividade antioxidante foi descrita como sequestradora dos intermediários reativos do oxigênio, inibindo dessa maneira a formação de agentes oxidantes e o dano celular causado por eles, resultando em ação preventiva e eficaz sobre o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética (WONGCHAROEN; PHROMMINTIKUL, 2009).

Outro fator envolvido na cardiomiopatia diabética é o sulfeto de hidrogênio (H_2S), uma molécula de sinalização endógena descoberta recentemente que exibe funções fisiológicas semelhantes ao óxido nítrico (NO), como regulação da apoptose e da vasodilatação. Esse gás endógeno é produzido a partir da L-cisteína, pela cistationina β -sintase (CBS) e cistationina-liase (CSE). A distribuição dessas enzimas

no organismo se dá de forma diversa onde, a CBS se encontra de forma mais abundante no sistema nervoso, e a CSE principalmente no sistema cardiovascular como coração, aorta, artéria pulmonar, artéria cerebral, veia porta e no pâncreas. Os efeitos farmacológicos incluem vasodilatação e inibição da apoptose de células miocárdicas (TONG *et al.*, 2018).

A produção de H₂S é regulada através da concentração de cálcio extracelular, que são inicialmente detectadas por um receptor sensível a cálcio (CaSR) a nível de membrana celular. Após a ativação do receptor ocorre o influxo de cálcio extracelular, e esse aumento de cálcio livre na células formam um complexo calmodulina-Ca²⁺, regulando a atividade enzimática da cistationina-liase (CSE), resultado no aumento efetivo da produção de H₂S (TONG *et al.*, 2018).

Dessa forma, a curcumina também tem demonstrado efeitos benéficos na cardiomiopatia diabética, a qual realiza a ativação do receptor sensível a cálcio aumentando o efeito protetor do sulfeto de hidrogênio, inibindo a apoptose de cardiomiócitos (TONG *et al.*, 2018).

Quanto aos níveis séricos, a curcumina revelou resultados significativos na redução de lipídeos séricos como colesterol total, triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) reprimindo esses fatores de risco para a insuficiência cardíaca (SALEM *et al.*, 2014; NAJAFIAN, 2014; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, 2016).

Além disso, mecanismos inflamatórios e estresse oxidativo estão envolvidos na cardiomiopatia diabética. Como resultado houve diminuição de marcadores cardíacos de estresse oxidativo e aumento das enzimas anti-oxidantes, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona (GSH) que agem em defesa das células contra o estresse oxidativo. Se tratando do processo inflamatório, houve supressão das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 e IL-6 e inativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), refreando o recrutamento de células imunes, a geração de novas citocinas, apoptose e progressão do dano tecidual (WONGCHAROEN; PHROMMINTIKUL, 2009; SALEM *et al.*, 2014; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, 2016).

Tendo em vista esses resultados, o presente estudo revelou que a curcumina através dos seus efeitos antioxidante e anti-inflamatório tem grande potencial protetor na cardiomiopatia diabética, entre outros distúrbios cardiovasculares (SALEM *et al.*, 2014; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, 2016; ABDEL-MAGEID *et al.*, 2018).

A nefropatia diabética é uma das complicações mais graves do diabetes mellitus e acomete 30 a 40 % dos pacientes com diabetes. Seu curso é lento e silencioso e os primeiros sinais laboratoriais costumam

aparecer entre 10 e 15 anos após o início do estado hiperglicêmico. Consiste em uma complicação importante do diabetes uma vez que pode evoluir para a perda progressiva da função renal, correspondendo a principal causa de insuficiência renal naqueles que ingressam em programas de diálise e ao aumento dos índices de mortalidade (IBRAHIM *et al.*, 2016).

A inflamação crônica e o estresse oxidativo, hipertensão, alcoolismo e tabagismo são fatores que aceleram a progressão da nefropatia diabética. Dessa forma, estudos recentes tem como objetivo investigar os potenciais efeitos protetores da curcumina contra o estresse oxidativo como forma de proteger contra a nefropatia (IBRAHIM *et al.*, 2016).

A nefropatia diabética provoca nos tecidos renais danos teciduais, hipertrofia glomerular, hiperplasia, esclerose glomerular, alterações túbulo-intersticiais representadas pelo acúmulo de lipídios, infiltração de células mononucleares e dilatação tubular. Estudos realizados demonstram que a curcumina possui um papel protetor reduzindo a incidência de esclerose glomerular, da dilatação tubular e acúmulo de lipídios (IBRAHIM *et al.*, 2016).

A deposição aumentada de lipídios nos túbulos renais contribui para o dano celular e indica alteração no metabolismo lipídico. O efeito protetor da curcumina contra a deposição dos lipídios é através da fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) promovendo a inibição da síntese de ácidos graxos, triglicérides e lipogênese (IBRAHIM *et al.*, 2016).

A curcumina apresenta efeitos reno-protetores ao reduzir a proteinúria (perda excessiva de proteínas através da urina) e alterações patológicas através da inibição da infiltração de macrófagos e redução dos níveis de citocinas renais TNF- α e IL-6 sugerindo seu efeito anti-inflamatório. Também, é capaz de aumentar os níveis plasmáticos das enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD) a qual catalisa a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, e a glutathione peroxidase que realiza a detoxificação de peróxidos orgânicos e inorgânicos (GHOSH *et al.*, 2015; SOTTERO *et al.*, 2015; IBRAHIM *et al.*, 2016).

Outras complicações renais associadas ao diabetes mellitus são insuficiência renal crônica, disfunção renal, aumento dos níveis de creatinina e ureia, e danos às células renais devido a espécies reativas de oxigênio e sobrecarga de glicose. A curcumina tem mostrado redução dos níveis de creatinina e ureia, e redução de espécies reativas de oxigênio, mostrando seu potente efeito protetor na função renal (GHOSH *et al.*, 2015; AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016).

O Diabetes tornou-se um problema global levando à muitas complicações crônicas ou agudas. Embora a lesão pulmonar não é vista como uma das principais complicações do diabetes, nos últimos anos tem ganhado vasta atenção por pesquisadores. Estudos realizados com a curcumina tem demonstrado efeitos promissores na proteção do dano pulmonar induzido pelo diabetes (ZHANG *et al.*, 2015).

O diabetes está relacionado com a inflamação nos tecidos pulmonares, promovendo aumento dos níveis dos fatores de necrose tumoral TNF- α , e interleucinas IL - 1 β e IL - 6. Também provocam o espessamento e lesões das paredes alveolares prejudicando a função pulmonar. A curcumina tem demonstrado redução da resposta inflamatória e das lesões nos tecidos pulmonares de diabéticos (ZHANG *et al.*, 2015).

Além desses benefícios, a curcumina reduziu o estresse oxidativo nos tecidos pulmonares através da redução dos níveis de marcadores de estresse oxidativo e aumentou as enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathiona reduzida (GSH) do sistema antioxidante, aliviando também a lesão pulmonar (ZHANG *et al.*, 2015).

Dessa forma conclui-se que a curcumina possui um alto potencial no alívio das lesões pulmonares induzidas pelo diabetes, sendo um potente agente terapêutico promissor nessa terapia (ZHANG *et al.*, 2015).

1.2.4. AÇÃO ANTIDEPRESSIVA

No sistema nervoso central a curcumina apresenta ação antidepressiva. Estudos sugerem que este efeito antidepressivo está relacionado com a atividade inibitória da Monoamina Oxidase (MAO), aumentando a disponibilidade de alguns neurotransmissores no cérebro, como a serotonina e a dopamina, envolvidas na indução do sono e regulação dos níveis de humor, com consequente redução dos sintomas depressivos (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015; MARCHI *et al.*, 2016).

A depressão pode ser definida como uma resposta do organismo a situações que perturbam a homeostase interna. Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com depressão possuem maior chance de desenvolver diabetes do tipo II. A resistência à insulina tem sido o fator crucial para interligar a depressão ao diabetes mellitus II (SHEN *et al.*, 2017).

Essa doença promove uma série de anormalidades metabólica pois, reduz os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e diminui o consumo de sacarose. Aumenta os níveis séricos de colesterol total (CT), dos ácidos graxos não-esterificados (NEFA) e da leptina, e promove um aumento

significativo da resistência à insulina, tornando essencial o manejo dessa resistência durante o tratamento de pacientes depressivos (SHEN *et al.*, 2017; EL-FAR *et al.*, 2017).

Um estudo realizado na China com quarenta e oito ratos machos onde foram submetidos a um estresse leve crônico como uma maneira de estabelecer depressão e uma série de anormalidades metabólicas, teve como foco a investigação dos efeitos terapêuticos da curcumina. Os resultados obtidos foram promissores, em primeira análise verificou-se que a exposição ao um estresse crônico reduziu significativamente o consumo de sacarose e o peso corporal, que pode estar diretamente relacionado com o aumento dos níveis de leptina. A leptina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo que inibe apetite, diminuindo a ingestão de alimentos. O estresse também aumentou os níveis séricos de triglicerídeos e dos ácidos graxos não-esterificados indicando decomposição do tecido adiposo (SHEN *et al.*, 2017).

A curcumina elevou significativamente a ingestão de sacarose confirmando seu efeito antidepressivo pois, um dos principais sintomas da depressão é o consumo diminuído de sacarose, denominado anedonia. Outro efeito antidepressivo está relacionado com a inibição da degradação de alguns neurotransmissores no cérebro como a serotonina e a dopamina, através da inibição da Monoamina Oxidase (MAO), regulando os níveis de humor, com consequente redução dos sintomas depressivos (SHEN *et al.*, 2017).

A resistência à insulina também está associada à obesidade e pode ser explicada pelo aumento da inflamação nos adipócitos. Os adipócitos liberam diversas citocinas pró-inflamatórias entre elas o fator de necrose tumoral (TNF α), interleucinas IL-1 e IL-6. Quando a obesidade se desenvolve, o equilíbrio da expressão dessas citocinas se torna comprometido e se instala uma condição inflamatória com produção anormal de citocinas e ativação de uma cascata de sinalização inflamatória. A superprodução citocinas pró-inflamatórias principalmente TNF α e IL-6 no tecido adiposo perturba a atividade do receptor de insulina (IRS1) e do transportador de glicose GLUT-4 (SHEHZAD *et al.*, 2011; LECERF, 2012; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação ao receptor específico de membrana. Quando ativado, o receptor de insulina sofre auto fosforilação em múltiplos resíduos de tirosina e essa fosforilação cria sítios de reconhecimento para as moléculas de insulina. O receptor de insulina, além de ser fosforilado em tirosina, também pode ser fosforilado em serina, o que atenua a transmissão do sinal através da diminuição da capacidade do receptor em se fosforilar em tirosina após estímulo com

insulina. Essas fosforilações inibitórias podem provocar resistência à insulina (SHEHZAD *et al.*, 2011; LECERF, 2012; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

Dessa forma, estudos conduzidos demonstraram que as citocinas interferem na transdução do sinal da insulina via fosforilação do receptor de insulina em serina, prejudicando a captação periférica de glicose e conduzindo resistência à insulina (SHEHZAD *et al.*, 2011; LECERF, 2012; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

Para avaliar os efeitos da curcumina na sensibilidade à insulina, foram realizados os testes de tolerância à glicose e de tolerância à insulina intraperitoneal e em ambos o resultado foi positivo para redução dos níveis séricos de glicose (KAUR; INVALLY; CHINTAMANENI, 2016).

A captação periférica de glicose pelas células pode ser mediada através de dois mecanismos distintos: dependente de insulina e independente de insulina. O transportador de glicose GLUT-4, é o maior transportador transmembrana responsável pelo aumento da captação de glicose pelos tecidos adiposo e muscular esquelético. Esse transportador se encontra localizado na membrana de vesículas intracelulares citoplasmáticas e sob estímulo insulínico são translocados em direção à membrana plasmática e aumentam a captação de glicose. A insulina estimula a autofosforilação da região intracelular do receptor de insulina (IRS1), ativando enzimas como a PI 3-fosfato (PI3K). A PI3K quando ativada, recruta e ativa a proteína quinase B denominada Akt essencial para a translocação das vesículas de GLUT-4 para a membrana celular participando diretamente do transporte de glicose dependente de insulina (PANICKAR, 2013; SAHEBKAR, 2013; ZHAO *et al.*, 2015; DUAN *et al.*, 2017).

Um mecanismo independente de insulina para a translocação de GLUT4 para membrana plasmática das células musculares é via AMPK. A AMP-fosfato (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina) possui papel similar a proteína quinase B em liberar vesículas de GLUT-4 para a superfície celular. No músculo esquelético a AMPK estimula o transporte de glicose de maneira independente de insulina. Sua ativação pode ser realizada através de compostos exógenos ou pela contração muscular de forma a recrutar o GLUT-4 para a membrana plasmática e aumentar a taxa de transporte de glicose. Dessa forma, estudos também relatam que a curcumina possui efeito ativador da AMPK, promovendo a captação periférica da glicose nos tecidos musculares, reduzindo os níveis de glicose no sangue de indivíduos hiperglicêmicos (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006; KANG *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2015).

Outra hipótese para explicar a redução da glicose plasmática pela curcumina é devido ao aumento das enzimas reguladoras da glicose hepática, aumentando a atividade da glicoquinase que é uma enzima

que facilita a fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato e posteriormente em glicogênio que será armazenada no fígado. E também age no processo inverso, inibindo a gliconeogênese hepática através da supressão da enzima glicose 6-fosfatase (G6Pase) a qual degrada o glicogênio em moléculas de glicose livre no fígado, que em seguida serão liberadas para o sangue, promovendo aumento dos níveis de glicose sérica (SEO *et al.*, 2008; GUTIERRES *et al.*, 2012; SAHEBKAR, 2013).

Outro mecanismo para a síndrome metabólica cujas características incluem obesidade, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia é o excesso de hormônios glicocorticoides em tecidos como o fígado e tecido adiposo. Os hormônios glicocorticoides inativos são catalisados para ativos através da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase (11 β -HSD) tipo 1. O acúmulo desses hormônios ativos e inativos nos tecidos promovem resistência à insulina sendo fator crucial para o desenvolvimento do diabetes mellitus II. Nas últimas décadas vários inibidores foram descobertos, e um dos achados foi um análogo da curcumina que mostrou potente efeito na inibição da enzima 11 β -HSD. A inibição da 11 β -HSD1 oferece a capacidade de restaurar a ação metabólica da insulina nesses tecidos, reduz a resistência à insulina resultando positivamente na prevenção do diabetes tipo II (ZHAO *et al.*, 2015).

Quanto aos parâmetros séricos, a curcumina diminuiu significativamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias, os níveis de triglicérides, LDL-C, leptina, e dos ácidos graxos não-esterificados. Aumentou os níveis de HDL-C e de glicogênio no fígado, beneficiando o controle glicêmico. Altos níveis de ácidos graxos, triglicérides, LDL-C podem inibir as ações da insulina e levar à sua resistência (SHEN *et al.*, 2017; EL-FAR *et al.*, 2017; YAN; LI; MIAO, 2017).

Com base nesses resultados pode-se inferir que a curcumina melhorou a sensibilidade à insulina, reduziu os níveis de glicose plasmática devido ao aumento do transporte de glicose do sangue para os tecidos periféricos e atenuou os comportamentos depressivos. Os experimentos mostram que a curcumina tem efeito hipoglicemiante, podendo ser altamente considerada como uma substância potencial para o tratamento da depressão e da síndrome metabólica (PARI; MURUGAN, 2007; MIAO *et al.*, 2014; AL-ALI; FATAH; EL-BADRY, 2016; SHEN *et al.*, 2017).

A obesidade é o acúmulo de gordura no corpo armazenado principalmente no tecido adiposo na forma de triglicerídeos, causada quase sempre por um consumo excessivo de calorias na alimentação superior ao gasto metabólico do organismo para sua manutenção e realização das atividades diárias. Uma pessoa é considerada obesa quando o seu índice de massa corporal (IMC) é superior a 30 kg/m², e com excesso de peso quando o seu IMC é superior a 25–30 kg/m². Um dos principais problemas da obesidade é a ligação com a hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e

desenvolvimento do diabetes tipo II. A obesidade é uma das principais causas de mortes evitáveis em todo o mundo, com taxas de prevalência cada vez maiores em adultos e crianças (DING *et al.*, 2016; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

Os métodos aplicados nos dias atuais para o tratamento da obesidade e do diabetes tipo II são intervenções no estilo de vida associada ou não com a terapia medicamentosa. Evidências experimentais apontam a atividade da curcumina na promoção da perda de peso e na redução da incidência de doenças relacionadas à obesidade (CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; DING *et al.*, 2016).

Alguns estudos revelam que a curcumina reduz o ganho de peso corporal sem alterar a ingestão de alimentos. Também, aumenta o consumo de oxigênio e o gasto energético contribuindo para a redução de peso corporal (ÖNER-İYİDOĞAN *et al.*, 2013; SAHEBKAR, 2014; DING *et al.*, 2016).

Os carboidratos formam a maior parte da dieta humana, sendo armazenados no fígado sob a forma de glicogênio. O consumo aumentado de carboidratos na alimentação e a geração excessiva de glicogênio no fígado, promove a quebra desse glicogênio em glicose, e posteriormente essa glicose se converte em ácidos graxos, processo conhecido como lipogênese (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006).

A lipogênese engloba tanto o processo de síntese de ácidos graxos como o seu armazenamento. O principal local de sua síntese é no tecido hepático, e sua deposição ocorre em vários tecidos incluindo o fígado e o tecido adiposo provocando consequências como o aumento da resistência à insulina (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006).

Um dos mecanismos descritos da curcumina na redução da obesidade é a supressão dos genes reguladores de esterol (SREBPs) através da ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), um mediador chave na redução da lipogênese e promoção da homeostase lipídica (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006; UM; HWANG; AHN, 2013; SAHEBKAR, 2012).

A principal função da AMPK no fígado é aumentar a oxidação dos ácidos graxos e prevenir a biossíntese de triglicérides. A ativação da enzima AMPK reduz a síntese de ácidos graxos e triglicérides através da supressão do gene regulador de esterol-1 (SREBP-1), um fator de transcrição que é um regulador na expressão de várias enzimas lipogênicas. Além disso, promove a captação e estimula a β -oxidação de ácidos graxos mitocondrial pela regulação positiva do receptor ativado por proliferador de peroxissomas α (PPAR α) levando à supressão do acúmulo de lipídios nos adipócitos e no tecido hepático (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006; UM; HWANG; AHN, 2013; SAHEBKAR, 2012; ÖNER-İYİDOĞAN *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2013).

Outro mecanismo da ativação da AMPK é através do aumento da produção da adiponectina. A adiponectina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo e possui receptores distribuídos em maior quantidade no músculo estriado esquelético e no fígado, respectivamente. Ao interagir com o receptor no tecido muscular ou no tecido hepático, a adiponectina fosforila algumas enzimas, ativando a AMPK e inativando a acetil-CoA-carboxilase (ACC). Com a inativação da enzima ACC, a acetil-CoA não se converte em malonil-CoA, tornando-o indisponível para a biossíntese de ácidos graxos. Logo, a AMPK inibe a síntese de triglicérides e o acúmulo de lipídeos nesses tecidos (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006; GUTIERRES *et al.*, 2012; LECERF, 2012).

Em vários estudos realizados, foi observado que a curcumina reduziu significativamente o acúmulo de gotículas lipídicas nos fígados de camundongos, sustentando a hipótese de que a curcumina regula o metabolismo lipídico, pelo aumento a fosforilação da AMPK, seguido da supressão dos genes lipogênicos (SREBP-1), além de promover a oxidação de ácidos graxos nos tecidos musculares, demonstrando que a curcumina exerceu um efeito regulador no acúmulo de lipídios, através da inibição da lipogênese (LECERF, 2012; UM; HWANG; AHN, 2013; KANG *et al.*, 2013; ÖNER-İYIDOĞAN *et al.*, 2013; SAHEBKAR, 2014; ZHAO *et al.*, 2015; DING *et al.*, 2016).

Com a redução significativa do acúmulo dos lipídeos totais e triglicérides hepáticos pode-se concluir que o extrato de curcumina pode ser ativo na prevenção de esteatose hepática. Além disso, o acúmulo de lipídios no fígado leva à inflamação hepática através da ativação de NF- κ B e a produção de citocinas inflamatórias. Dessa maneira além da ação contra acúmulo de lipídios, exerce uma ação anti-inflamatória no tecido hepático (UM; HWANG; AHN, 2013; SAHEBKAR, 2013; KANG *et al.*, 2013; SAHEBKAR, 2014; ZHAO *et al.*, 2015; DING *et al.*, 2016).

Através da inibição da lipogênese e o aumento da oxidação maciça de ácidos graxos a curcumina também reduziu o peso da gordura visceral e o diâmetro dos adipócitos nos camundongos com obesidade induzida por dieta, beneficiando de maneira positiva na sensibilidade à insulina (GRUZMAN; BABAI; SASSON, 2006; LECERF, 2012; UM; HWANG; AHN, 2013; SAHEBKAR, 2014; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; DING *et al.*, 2016).

O crescimento da massa do tecido adiposo requer a formação de novos vasos sanguíneos para fornecer nutrientes e oxigênio às células adiposas. A curcumina foi observada como tendo a capacidade de inibir a angiogênese no tecido adiposo através da supressão da expressão dos fatores de transcrição PPAR γ , os quais são encontrados principalmente no tecido adiposo e são os principais

fatores de transcrição na adipogênese (diferenciação celular pelo qual os pré-adipócitos se tornam adipócitos) e na lipogênese (SHISHODIA; SINGH; CHATURVEDI, 2007; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013).

O tecido adiposo consiste em uma variedade de tipos de células, incluindo adipócitos, células imunes (macrófagos e linfócitos), pré-adipócitos e células endoteliais. Outro hormônio envolvido na obesidade é a adiponectina. A adiponectina é uma adipocitocina anti-inflamatória produzida e secretada especialmente pelos adipócitos. Estudos relatam que a obesidade está intimamente ligada a inflamação, e que o estresse oxidativo que ocorre no tecido adiposo pode ser o primeiro passo na sua geração. O tecido adiposo em indivíduos obesos é caracterizado pela infiltração de macrófagos, dos quais são responsáveis pela expressão de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6. Essas citocinas são responsáveis pela ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB). O NF-kB regula a expressão de mais de 400 genes pró-inflamatórios desempenhando um papel importante na obesidade e resistência à insulina. Dessa forma, evidências sugerem que a inibição das vias NF-kB por inibidores específicos podem ser um caminho terapêutico promissor para a resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica (SHEHZAD *et al.*, 2011; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2013).

A expressão de adiponectina nos adipócitos tem sido relatada como sendo aumentada pelo tratamento com curcumina. A curcumina afeta os processos anti-obesidade, inibindo a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, nos adipócitos aumenta a produção de adiponectina, reduz acentuadamente a migração de macrófagos, a produção celular de mediadores pró-inflamatórios e a ativação do fator de transcrição NF-kB, inibindo de forma eficaz a ativação da inflamação (SHEHZAD *et al.*, 2011; PANICKAR, 2013; SAHEBKAR, 2014; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; DING *et al.*, 2016).

Quando não estimulado, o fator NF-kB encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória, a I κ B quinase (IKK). Esse complexo impede a translocação do NF-kB para o núcleo e a transcrição dos genes alvos. Quando ocorre a fosforilação e a degradação do complexo IKK/NF-kB ocorre o transporte do NF-kB para o núcleo e inicia a transcrição dos genes pró-inflamatórios. A curcumina foi recentemente mostrada como alvo específico da proteína IKK na cultura de células adiposas, inibindo a fosforilação e posteriormente a translocação do fator nuclear para o núcleo, acarretando ausência na expressão dos mediadores inflamatórios (SHISHODIA; SINGH; CHATURVEDI, 2007; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2013).

1.2.5. AÇÃO NEUROPROTETORA

A ação neuroprotetora da *Curcuma longa* está relacionada ao importante papel na prevenção de alterações cerebrais que podem acarretar em desordens neurológicas e neurodegenerativas como a doença de Parkinson e Alzheimer. A curcumina tem mostrado ação na preservação da integridade nas membranas do cérebro, através de sua ação antioxidante que é estabelecida pelo aumento dos níveis de glutathione e pela redução da peroxidação lipídica nas membranas neuronais. A curcumina tem características hidrofóbicas que permite atravessar a barreira hematoencefálica e apresentar ação em tecido cerebral (MARCHI *et al.*, 2016).

O diabetes II e a síndrome metabólica ao longo do tempo podem afetar o cérebro e causar prejuízos na função cognitiva. O diabetes é um fator de risco potencial para o desenvolvimento de desordens neurológicas e neurodegenerativas como, encefalopatia diabética, depressão, ansiedade, doença de Parkinson e Alzheimer. A encefalopatia é caracterizada por danos neuronais causados pela concentração de glicose intracelular, prejudicando as funções cognitivas como memória, atenção, percepção, linguagem, raciocínio e planejamento. Estudos tem demonstrado efeitos neuroprotetores em ervas e especiarias para melhorar a função cognitiva, memória e aprendizagem (SHEHZAD *et al.*, 2011; PANICKAR, 2013).

No trabalho de SHEHZAD *et al.* (2011) e PANICKAR (2013) a curcumina foi estudada para verificar seu potencial efeito neuroprotetor. Estudos utilizando o tratamento com curcumina demonstraram efeitos benéficos, atenuando significativamente o declínio da função cognitiva em pacientes idosos e melhorando a memória e o aprendizado em indivíduos saudáveis. Outro achado, foi a proteção do cérebro contra a peroxidação lipídica e dos danos causados pelos radicais livres associados à doença de Alzheimer (SURESH; YADAV; SURESH, 2006).

1.2.6. AÇÃO ANTIVIRAL E ANTIFÚNGICA

Estudos têm demonstrado que a curcumina apresenta atividade antiviral contra diversos tipos de vírus tais como: vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da parainfluenza tipo 3 (PIV-3), vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2), vírus da hepatite C (VHC), papiloma vírus humano (HPV), entre outros patógenos virais (MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2014).

A curcumina age na inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) regulando negativamente a replicação viral. Pesquisas apontam que, se a IMPDH for inibida de forma eficaz a replicação do vírus pode ser interrompida. Dessa forma a farmacoterapia com esse curcuminóide

promete efeito promissor na tentativa de tratar várias doenças de origem viral (MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2014).

Em um estudo conduzido por MOGHADAMTOUSI *et al.*, (2014) foi possível avaliar a ação da curcumina contra diversos tipos de fungos. O mecanismo de ação da curcumina se deve à sua capacidade em regular negativamente a expressão do gene ERG3 (ergosterol 3), levando a uma redução significativa de ergosterol da célula fúngica, o que ocasiona alterações na permeabilidade da membrana e acúmulo de precursores biossintéticos de ergosterol, que leva a morte celular via geração de espécies reativas de oxigênio.

A forte atividade antifúngica e seu baixo efeito colateral foram as principais razões para investigar seu provável efeito sinérgico com os fungicidas existentes. A curcumina ao agir sinergicamente com alguns antifúngicos como voriconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, fluconazol, anfotericina B e nistatina, promoveu uma redução considerável da concentração inibitória mínima (concentração mais baixa de uma substância que impede o crescimento visível de um patógeno), demonstrando como a curcumina pode aumentar a eficácia dos antifúngicos já existentes no mercado farmacêutico (MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2014).

1.2.7. AÇÃO ANTIPARASITÁRIA E ANTIBACTERIANA

Para a invasão do hospedeiro, os parasitas liberam moléculas diferentes que lhes permitem invadir os tecidos e evitar o sistema imunológico do hospedeiro. As proteases são fatores essenciais na progressão da doença e na sobrevivência dos parasitas, pois participam de diversos processos, como invasão e degradação de proteínas do hospedeiro. Dessa forma, a inibição específica de proteinases, pode interferir nos mecanismos de sobrevivência do parasita. Estudos têm demonstrado que a curcumina apresenta efeitos citotóxicos e parasiticidas ao inibir completamente a atividade de protease do parasita impedindo seu crescimento e desenvolvimento (MALLO *et al.*, 2017).

Devido ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes, ainda se faz necessário encontrar novos agentes antibacterianos. A curcumina apresenta ação contra vários tipos de bactérias, tais como: *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Listeria monocytogenes* (MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2014).

A curcumina demonstrou significativa eficácia na inibição do crescimento de *Helicobacter pylori*, e também apresentou potencial terapêutico contra a infecção por *Helicobacter pylori* em camundongos infectados, bem como na restauração da lesão gástrica induzida. A curcumina pode inibir a

proliferação das células bacterianas através da inibição de um protofilamento bacteriano, que se polimeriza para formar um anel de Z, ponto importante na divisão celular bacteriana (RAI *et al.*, 2008).

1.2.8. AÇÃO ANTITUMORAL

A curcumina também apresenta potencial em inibir o desenvolvimento e progressão do câncer, atuando nas várias etapas do processo tumorigênico incluindo a transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogênese e metástases (GUPTA *et al.*, 2012; SUNG *et al.*, 2012).

Estudos têm demonstrado a atuação da curcumina em fatores de transcrição como o NF- κ B. Esse fator encontra-se superativado nas células cancerosas, representando alvos promissores para o tratamento e prevenção do câncer (SUNG *et al.*, 2012). O fator de transcrição NF- κ B desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer, pois regula a expressão de diversos genes que produzem mediadores químicos associados à sobrevivência, proliferação celular, invasão, angiogênese, tumorigênese, metástase e inflamação (AGGARWAL *et al.*, 2004; ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2012).

A curcumina está sendo considerada um promissor agente quimiopreventivo e quimioterapêutico devido ao seu mecanismo de ação antiproliferativo, antioxidante e agente de bloqueio (PARK *et al.*, 2013).

Além disso, a curcumina demonstrou ação na eliminação de células tumorais quimiorresistentes, em partes devido à inibição das vias metabólicas que levam à resistência ao tratamento. Portanto, muitos estudos têm demonstrado evidências para o uso da curcumina, isolada ou como coadjuvante, na quimioterapia (GUPTA *et al.*, 2012).

Desde os tempos antigos, existem muitas propriedades atribuídas aos extratos da *Curcuma longa*. Esta planta também tem sido utilizada como antibacteriana, na proteção e cura de condições da pele, úlceras, alterações digestivas e contra parasitas intestinais (MESA *et al.*, 2000).

A atividade antibacteriana in vitro da curcumina é conhecida desde 1974 contra bactérias gram-positivas. Em 1987 descobriu-se que era bastante tóxica para *Salmonella*, com capacidade de alterar o DNA na presença de luz visível (MESA *et al.*, 2000).

Na medicina chinesa, os extratos de cúrcuma são aplicados topicamente diretamente a pele para cicatrização de feridas. A reparação de tecidos e a cicatrização de feridas são processos complexos em

que fenômenos de inflamação, granulação e remodelação dos tecidos estão envolvidos. A cúrcuma demonstrou propriedades benéficas na cicatrização em lesões de pele como na psoríase e no câncer de pele, agindo em qualquer processo de reparo tecidual (MESA *et al.*, 2000).

No trato gastrointestinal o efeito é benéfico tanto fisicamente quanto funcionalmente. O extrato aquoso reduz a secreção de ácido gástrico, e inibe a produção de IL-8 induzida por *Helicobacter pylori*, que desempenha papel importante no desenvolvimento de gastrite, úlcera e adenocarcinoma gástrico. Além disso, estudos comprovam seu efeito antiparasitário (MESA *et al.*, 2000).

A curcumina além de seus múltiplos efeitos benéficos apresenta ação anti-tumorigênica. Sua ação ainda está sendo amplamente estudada e garante um potencial no tratamento do câncer e outras comorbidades. A curcumina está envolvida em efeito quimiopreventivo, e tem sido empregada como supressora da iniciação e promoção do tumor, da angiogênese e metástase. (SURESH; YADAV; SURESH, 2006; CASEY *et al.*, 2015)

Vários fatores influenciam no desenvolvimento do tumor, entre eles podemos destacar as espécies reativas de oxigênio (EROs), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGFs) e a expressão de citocinas inflamatórias (CASEY *et al.*, 2015).

O excesso das espécies reativas de oxigênio, influenciam no microambiente tumoral, e podem acarretar danos teciduais, desencadear mutação e colaborar para o desenvolvimento da carcinogênese. As EROs influenciam na angiogênese do tumor e regula sua auto-renovação. Dessa forma, quantidade de EROs em células cancerígenas estão mais elevadas em comparação com células normais, e um dos mecanismos importantes para impedir a formação do câncer é a regulação negativa desse fator (CASEY *et al.*, 2015).

Espécies reativas de oxigênio podem ativar o fator nuclear- κ B. O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), pode ser encontrado em quase todos os tipos de células animais o qual reside no citoplasma, mas, quando ativado, é translocado para o núcleo, onde induz a transcrição gênica. O NF- κ B é ativado por estímulos como o estresse, radicais livres, estímulos inflamatórios, carcinogênicos e radiação (AGGARWAL; SHISHODIA, 2004; SHISHODIA; CHATURVEDI; AGGARWAL, 2007).

Sua ativação inibe a apoptose e induz a mutação celular, proliferação, invasão, metástase e inflamação. Dessa forma, verificou-se que a ativação desse fator nuclear está diretamente relacionada com o desenvolvimento da aterosclerose, diabetes, artrite, choque séptico, câncer e outras doenças

inflamatórias (DEVADASU; WADSWORTH; KUMAR, 2011; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

Agentes que podem suprimir a ativação do fator NF- κ B tem grande potência em prevenir doenças relacionadas a esse fator, como o câncer. A curcumina através da sua ação antioxidante tem agido como um potente bloqueador da ativação do NF- κ B, suprimindo a proliferação de várias células tumorais, e induzindo a apoptose de células cancerígenas (AGGARWAL; SHISHODIA, 2004; SURESH; YADAV; SURESH, 2006; RIZZA; VERONESE; FONTANA, 2014).

O fator de crescimento endotelial vascular é uma proteína originada pelas células que estimula a formação da vasos sanguíneos, conhecida como angiogênese. Para a formação dos tumores, é necessário a expressão dos fatores angiogênicos para impulsionar a formação de neovasos sendo classificados como reguladores críticos da angiogênese tumoral. A cascata angiogênica somente pode ser iniciada através do fator de crescimento endotelial vascular, e sua expressão na maioria dos casos está relacionada com um mau prognóstico dos diversos tipos de câncer (CASEY *et al.*, 2015; SHISHODIA; CHATURVEDI; AGGARWAL, 2007; SURESH; YADAV; SURESH, 2006).

Quanto à citocinas inflamatórias, a expressão de citocinas IL-1 e IL-6 estão associadas aos processos inflamatórios e de malignidade. A desregulação dessas citocinas podem levar a proliferação celular, invasão, angiogênese e câncer. Dessa forma tem-se buscado agentes terapêuticos eficazes contra o processo inflamatório, no tratamento e prevenção do câncer (CASEY *et al.*, 2015).

A curcumina por possuir efeitos anti-oxidantes e anti-inflamatórios vem sendo amplamente estudada no controle do câncer. Estudos tem afirmado que a curcumina age regulando negativamente os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), bloqueia a expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) inativando a formação de novos vasos sanguíneos, os quais levam nutrientes e oxigênio para o desenvolvimento e crescimento do tumor, além de agir como um potente anti-inflamatório reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias (SURESH; YADAV; SURESH, 2006; SHEHZAD *et al.*, 2011; CASEY *et al.*, 2015).

1.2.9. OUTROS SUPOSTOS EFEITOS BENÉFICOS DA CURCUMINA

Desde os tempos antigos, existem muitas propriedades atribuídas aos extratos da *Curcuma longa*. Esta planta também tem sido utilizada como antibacteriana, na proteção e cura de condições da pele, úlceras, alterações digestivas e contra parasitas intestinais (MESA *et al.*, 2000).

A atividade antibacteriana in vitro da curcumina é conhecida desde 1974 contra bactérias gram-positivas. Em 1987 descobriu-se que era bastante tóxica para *Salmonella*, com capacidade de alterar o DNA na presença de luz visível (MESA *et al.*, 2000).

Na medicina chinesa, os extratos de cúrcuma são aplicados topicamente diretamente a pele para cicatrização de feridas. A reparação de tecidos e a cicatrização de feridas são processos complexos em que fenômenos de inflamação, granulação e remodelação dos tecidos estão envolvidos. A cúrcuma demonstrou propriedades benéficas na cicatrização em lesões de pele como na psoríase e no câncer de pele, agindo em qualquer processo de reparo tecidual (MESA *et al.*, 2000).

No trato gastrointestinal o efeito é benéfico tanto fisicamente quanto funcionalmente. O extrato aquoso reduz a secreção de ácido gástrico, e inibe a produção de IL-8 induzida por *Helicobacter pylori*, que desempenha papel importante no desenvolvimento de gastrite, úlcera e adenocarcinoma gástrico. Além disso, estudos comprovam seu efeito antiparasitário (MESA *et al.*, 2000).

A curcumina além de seus múltiplos efeitos benéficos apresenta ação anti-tumorigênica. Sua ação ainda está sendo amplamente estudada e garante um potencial no tratamento do câncer e outras comorbidades. A curcumina está envolvida em efeito quimiopreventivo, e tem sido empregada como supressora da iniciação e promoção do tumor, da angiogênese e metástase. (SURESH; YADAV; SURESH, 2006; CASEY *et al.*, 2015)

Vários fatores influenciam no desenvolvimento do tumor, entre eles podemos destacar as espécies reativas de oxigênio (EROs), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGFs) e a expressão de citocinas inflamatórias (CASEY *et al.*, 2015).

O excesso das espécies reativas de oxigênio, influenciam no microambiente tumoral, e podem acarretar danos teciduais, desencadear mutação e colaborar para o desenvolvimento da carcinogênese. As EROs influenciam na angiogênese do tumor e regula sua auto-renovação. Dessa forma, quantidade de EROs em células cancerígenas estão mais elevadas em comparação com células normais, e um dos mecanismos importantes para impedir a formação do câncer é a regulação negativa desse fator (CASEY *et al.*, 2015).

Espécies reativas de oxigênio podem ativar o fator nuclear- κ B. O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), pode ser encontrado em quase todos os tipos de células animais o qual reside no citoplasma, mas, quando ativado, é translocado para o núcleo, onde induz a transcrição gênica. O NF- κ B é ativado

por estímulos como o estresse, radicais livres, estímulos inflamatórios, carcinogênicos e radiação (AGGARWAL; SHISHODIA, 2004; SHISHODIA; CHATURVEDI; AGGARWAL, 2007).

Sua ativação inibe a apoptose e induz a mutação celular, proliferação, invasão, metástase e inflamação. Dessa forma, verificou-se que a ativação desse fator nuclear está diretamente relacionada com o desenvolvimento da aterosclerose, diabetes, artrite, choque séptico, câncer e outras doenças inflamatórias (DEVADASU; WADSWORTH; KUMAR, 2011; FERNÁNDEZ-GARCÍA; CARDONA; TINAHONES, 2016).

Agentes que podem suprimir a ativação do fator NF- κ B tem grande potência em prevenir doenças relacionadas a esse fator, como o câncer. A curcumina através da sua ação antioxidante tem agido como um potente bloqueador da ativação do NF- κ B, suprimindo a proliferação de várias células tumorais, e induzindo a apoptose de células cancerígenas (AGGARWAL; SHISHODIA, 2004; SURESH; YADAV; SURESH, 2006; RIZZA; VERONESE; FONTANA, 2014).

O fator de crescimento endotelial vascular é uma proteína originada pelas células que estimula a formação da vasos sanguíneos, conhecida como angiogênese. Para a formação dos tumores, é necessário a expressão dos fatores angiogênicos para impulsionar a formação de neovasos sendo classificados como reguladores críticos da angiogênese tumoral. A cascata angiogênica somente pode ser iniciada através do fator de crescimento endotelial vascular, e sua expressão na maioria dos casos está relacionada com um mau prognóstico dos diversos tipos de câncer (CASEY *et al.*, 2015; SHISHODIA; CHATURVEDI; AGGARWAL, 2007; SURESH; YADAV; SURESH, 2006).

Quanto à citocinas inflamatórias, a expressão de citocinas IL-1 e IL-6 estão associadas aos processos inflamatórios e de malignidade. A desregulação dessas citocinas podem levar a proliferação celular, invasão, angiogênese e câncer. Dessa forma tem-se buscado agentes terapêuticos eficazes contra o processo inflamatório, no tratamento e prevenção do câncer (CASEY *et al.*, 2015).

A curcumina por possuir efeitos anti-oxidantes e anti-inflamatórios vem sendo amplamente estudada no controle do câncer. Estudos tem afirmado que a curcumina age regulando negativamente os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), bloqueia a expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) inativando a formação de novos vasos sanguíneos, os quais levam nutrientes e oxigênio para o desenvolvimento e crescimento do tumor, além de agir como um potente anti-inflamatório reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias (SURESH; YADAV; SURESH, 2006; SHEHZAD *et al.*, 2011; CASEY *et al.*, 2015).

Embora os estudos sobre a curcumina tenham mostrado uma série de benefícios potenciais à saúde, é importante considerar algumas críticas a esses estudos:

Qualidade dos estudos: Muitos dos estudos realizados são estudos in vitro ou em animais. Os resultados desses estudos podem não se traduzir diretamente em benefícios para os humanos.

Dosagem: A dosagem de curcumina usada em muitos estudos é muito maior do que a quantidade que a maioria das pessoas consome em sua dieta. Isso levanta questões sobre a relevância desses estudos para a população em geral.

Biodisponibilidade: A curcumina tem baixa biodisponibilidade, o que significa que é difícil para o corpo absorver. Embora alguns estudos usem formas modificadas de curcumina para aumentar sua biodisponibilidade, isso pode não refletir a forma como a curcumina é consumida na dieta.

Efeitos colaterais: Embora a curcumina seja geralmente considerada segura, ela pode causar efeitos colaterais em algumas pessoas, especialmente em doses altas. Esses efeitos colaterais podem incluir náuseas, diarreia e aumento do risco de sangramento.

Interferência com medicamentos: A curcumina pode interferir com a ação de alguns medicamentos, incluindo anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Portanto, embora a curcumina possa ter potencial como um agente terapêutico para várias condições, é importante interpretar os resultados dos estudos com cautela. Mais pesquisas são necessárias para confirmar os benefícios da curcumina e entender melhor como ela pode ser usada de maneira segura e eficaz.

1.3. TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS

A curcumina tem mostrado extremo perfil de segurança e tem sido bem tolerada em humanos e animais. O açafrão é uma especiaria amplamente consumida em vários países, estudos foram realizados para avaliar os efeitos adversos da curcumina na dieta diária e os resultados revelaram nenhum efeito adverso ou toxicidade grave até o momento. Outros estudos foram conduzidos com doses altas de 8g até 12g por dia de curcumina durante três meses e os resultados foram promissores pois, apenas efeitos adversos leves foram observados como, desconforto gastrointestinal, náuseas, diarreia e alguns casos de dermatite alérgica de contato com a curcumina também foram relatados (SHEHZAD *et al.*, 2011; SAHEBKAR, 2013; TAPPIA; XU; DHALLA, 2013).

O recomendável é que pacientes consumam cerca de 500mg de curcumina por dia (HOUSTON et al., 2009), entretanto ainda é necessário a realização de estudos para comprovar a segurança de uma alta dosagem durante um período sustentado de consumo, levando em consideração sua baixa biodisponibilidade que favorece uma suplementação com doses extremamente elevadas entre profissionais da saúde e a população (SHEHZAD et al., 2011; SAHEBKAR, 2013; TAPPIA; XU; DHALLA, 2013; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, 2016).

1.3.1. CONTRAINDICAÇÕES DO USO DA CURCUMINA

As contraindicações são para pacientes que tenham alergia à curcumina e a outros componentes da fórmula. Pacientes que estejam fazendo uso de medicações que alterem suas características de coagulação como antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, heparina de baixo peso molecular e agentes trombolíticos, pois pode haver aumento no risco de casos de sangramento. Pacientes com riscos de obstrução de vias biliares ou que tenham cálculos biliares, e aqueles com úlceras estomacais e hiperacidez do estômago (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Crianças menores de 4 anos de idade e durante a gestação, devido ao seu efeito estimulador do útero (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

O uso da curcumina por via oral mostrou ser bem tolerado pela maioria dos pacientes. Estudos não revelam efeitos colaterais significativos, embora possa promover dor estomacal, náuseas, tontura e diarreia quando consumida em altas doses (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015). Possui boa tolerabilidade e baixa toxicidade (GUPTA *et al.*, 2012) e não há relatos de overdose ou efeito tóxico grave. Como efeito adverso pode ocorrer raramente queixas como desconforto gástrico leve e reações de hipersensibilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

1.3.2. REGISTRO NA ANVISA

Atualmente existe apenas um produto registrado na ANVISA como medicamento fitoterápico, contendo *Curcuma longa*, denominado Motore®, pertencente à empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, disponível em embalagens com 15, 60 e 120 cápsulas. O produto é comercializado sob a forma farmacêutica de cápsulas, contendo 250 mg do extrato seco de *Curcuma longa* (equivalente a 50 mg de curcuminoides). A dose habitual para adultos é de 2 cápsulas a cada 12 horas. Está inserido na categoria dos Anti-inflamatórios/Antireumáticos e, segundo o fabricante, é indicado para o tratamento da osteoartrite e artrite reumatoide, apresentando ação anti-inflamatória e antioxidante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Baseada nas evidências apresentadas que demonstram a importância do consumo da *Curcuma longa*, e na necessidade de realizar estudos para ampliar o uso associado aos seus benefícios e consequentemente melhoria na qualidade de vida da população, foi feito um artigo para melhor compreensão do tema. Nas considerações iniciais, além dos artigos selecionados por meio da busca em base de dados, também foram consultados outros artigos relevantes, para complementar o referencial teórico.

CONCLUSÃO

A curcumina, um composto bioativo encontrado na *Cúrcuma Longa*, tem sido objeto de inúmeros estudos devido ao seu potencial terapêutico em uma variedade de condições de saúde. Estudos *in vivo* indicam que a curcumina pode ter um impacto significativo no controle do diabetes e suas complicações, incluindo cardiomiopatia diabética, dislipidemia, resistência à insulina, estresse oxidativo, inflamação, obesidade, nefropatia diabética e lesão pulmonar. Além disso, a curcumina demonstrou atividade antitumoral, antiviral, antibacteriana, antiparasitária, antifúngica e neuroprotetora.

Muitos estudos *in vivo* sustentam o potencial farmacológico da curcumina no controle do diabetes e suas complicações, apresentando efeito modificador na cardiomiopatia diabética, dislipidemia, resistência à insulina, síntese e excreção deficiente da mesma, estresse oxidativo, inflamação, obesidade, nefropatia diabética e lesão pulmonar. Além de demonstrar atividade antitumoral, antiviral, antibacteriana, antiparasitária, antifúngica e neuroprotetora.

Os potenciais benefícios da curcumina para a saúde humana é limitado pela sua baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade e rápida metabolização e eliminação, como demonstrado por diversos estudos. No entanto, muitos estudos estão sendo conduzidos a fim de se alcançar novas estratégias, bem como novos agentes terapêuticos, através da síntese de análogos estruturais que possam atuar em diferentes vias celulares e com isso aumentar as possibilidades de uso da curcumina no tratamento de diversas patologias.

No entanto, carecem de estudos mais robustos com seres humanos, e resultados mais concretos, possibilitando o aumento da confiabilidade nos dados obtidos e estender sua aplicabilidade clínica.

No entanto, a aplicação clínica da curcumina é limitada. Isso levou os pesquisadores a explorar novas estratégias para aumentar a eficácia da curcumina, como a síntese de análogos estruturais que podem atuar em diferentes vias celulares.

Apesar desses avanços, ainda há uma necessidade urgente de estudos mais robustos em seres humanos. Embora os estudos *in vivo* forneçam insights valiosos, eles não podem substituir os ensaios clínicos em humanos. Além disso, os resultados dos estudos devem ser mais concretos para aumentar a confiabilidade dos dados obtidos e estender a aplicabilidade clínica da curcumina.

Em suma, a curcumina possui um potencial terapêutico promissor, mas é necessário um maior investimento em pesquisa para superar suas limitações e confirmar sua eficácia em um contexto clínico. A curcumina pode ser uma adição valiosa à nossa farmacopeia, mas devemos proceder com cautela e rigor científico.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL-MAGEID, A. D. et al. The potential effect of garlic extract and curcumin nanoparticles against complication accompanied with experimentally induced diabetes in rats. *Phytomedicine*, v. 43, p.126-134, 2018.
2. ABO-SALEM, O. M. et al. Curcumin Ameliorates Streptozotocin-Induced Heart Injury in Rats. *Journal Of Biochemical And Molecular Toxicology*, v. 33, n. 6, p.263-270, 2014.
3. AFIFI, A.-H.M.; EL-BITAR, H.I.; AHMED, M.A. Evaluation of potential protective effects of curcumin versus metformin in experimentally-induced metabolic syndrome in rats. *Bulletin Of Pharmaceutical Sciences*, v. 37, p.77-90, 2014.
4. AGGARWAL, B. B.; SHISHODIA, S. Suppression of the Nuclear Factor- κ B Activation Pathway by Spice-Derived Phytochemicals: Reasoning for Seasoning. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, v. 1030, n. 1, p.434-441, 2004.
5. AGRAWAL, S.; GOEL, R. K. Curcumin and its protective and therapeutic uses. *National Journal Of Physiology, Pharmacy And Pharmacology*, v. 6, n. 1, p.1-8, 2016.
6. AKBAR, M. U. et al. In-vivo anti-diabetic and wound healing potential of chitosan/alginate/maltodextrin/pluronic-based mixed polymeric micelles: Curcumin therapeutic potential. *International Journal Of Biological Macromolecules*, v. 120, p.2418-2430, 2018.
7. AL-ALI, K.; FATAH, H. S. A.; EL-BADRY, Y. A. Dual Effect of Curcumin–Zinc Complex in Controlling Diabetes Mellitus in Experimentally Induced Diabetic Rats. *Biological And Pharmaceutical Bulletin*, v. 39, n. 11, p. 1774-1780. 2016.
8. ASSIS, R. P. et al. Combined Effects of Curcumin and Lycopene or Bixin in Yoghurt on Inhibition of LDL Oxidation and Increases in HDL and Paraoxonase Levels in Streptozotocin-Diabetic Rats. *International Journal Of Molecular Sciences*, v. 18, n. 4, p.332-332, 2017.
9. AZIZ, M. T. A. et al. Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type- 1 diabetes mellitus (short term study). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 4, n. 1, p.1-1, 2012.
10. BABU, P. S.; SRINIVASAN, K. Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecular And Cellular Biochemistry*, v. 166, n. 1/2, p.169-175, 1997.
11. BALBAA, M. et al. Zinc and curcumin lower arylsulfatases and some metabolic parameters in streptozotocin-induced diabetes. *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 16, n. 11, p. 1-2, 2017.
12. CASEY, S. C. et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment. *Seminars In Cancer Biology*, v. 35, p.199-223, 2015.
13. CHEN, F. et al. Curcumin retunes cholesterol transport homeostasis and inflammation response in M1 macrophage to prevent atherosclerosis. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, v. 467, p.872-878, 2015.

14. CHUENG SAMARN, S. et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, v. 25, n. 2, p.144-150, 2014.
15. CICERO, A. F.G. et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives Of Medical Science*, v. 13, n. 5, p.965-1005, 2017.
16. DEVADASU, V. R.; WADSWORTH, R. M.; KUMAR, M. N. V. R. Protective effects of nanoparticulate coenzyme Q10 and curcumin on inflammatory markers and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats: a possible remedy to diabetic complications. *Drug Delivery And Translational Research*, v. 1, n. 6, p.448-455, 2011.
17. DING, L. et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. *Toxicology And Applied Pharmacology*, v. 304, p.99-109, 2016.
18. DIZAJI, B. F. et al. Association of genetic polymorphisms of PON1 and CETP with the presence of metabolic syndrome; the effects of genotypes on their serum activity and concentrations. *Egyptian Journal Of Medical Human Genetics* v. 19, p.43-48, 2018.
19. DUAN, B. et al. Antidiabetic Effect of Tibetan Medicine Tang-Kang-Fu-San on High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, v. 2017, p. 1-9, 2017.
20. EL-FAR, Y. M et al. Nanoformulated natural therapeutics for management of streptozotocin-induced diabetes: potential use of curcumin nanoformulation. *Nanomedicine*, v. 12, n. 14, p.1689-1711, 2017.
21. FAIZAL, P. et al. A study on the hypoglycemic and hypolipidemic effects of an ayurvedic drug Rajanyamalakadi in diabetic patients. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, v. 24, n. 1, p.82-87, 2009.
22. FARKHONDEH, T.; SAMARGHANDIAN, S. Antidotal Effects of Curcumin Against Agents-Induced Cardiovascular Toxicity. *Cardiovascular & Haematological Disorders-drug Targets*, v. 16, p.30-37, 2016.
23. FERNÁNDEZ-GARCÍA, O. C.; CARDONA, F.; TINAHONES, F. J. Inflammation, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome: Dietary Modulation. *Current Vascular Pharmacology*, v. 11, n. 6, p.906-919, 2013.
24. GAMBINO, R.; MUSSO, G.; CASSADER, M. Redox balance in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 15, n. 5, p.1325-1365, 2011.
25. GHOSH, S. S. et al. High Fat High Cholesterol Diet (Western Diet) Aggravates Atherosclerosis, Hyperglycemia and Renal Failure in Nephrectomized LDL Receptor Knockout Mice: Role of Intestine Derived Lipopolysaccharide. *Plos One*, v.11, n.10, p. 109-141, 2015.

26. GRUZMAN, A.; BABAI, G.; SASSON, S. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK) as a New Target for Antidiabetic Drugs: A Review on Metabolic, Pharmacological and Chemical Considerations. *Diabetic Studies*, v. 6, n. 1, p.13-36, 2009.
27. GUTIERRES, V. O. et al. Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *British Journal Of Nutrition*, v. 108, n. 3, p.440-448, 2012.
28. HOUSTON, M. C. et al. Nonpharmacologic Treatment of Dyslipidemia. *Progress In Cardiovascular Disease*, v. 52, n. 2, p.61-94, 2009.
29. IBRAHIM, Z. S. et al. Renoprotective effect of curcumin against the combined oxidative stress of diabetes and nicotine in rats. *Molecular Medicine Reports*, Taif, Arábia Saudita, v. 13, p.3017-3026, 2016.
30. KANG, O. H. et al. Curcumin decreases oleic acid-induced lipid accumulation via AMPK phosphorylation in hepatocarcinoma cells. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, v. 17, p.2578-2578, 2013.
31. KARTHIKESAN, K.; PARI, L.; MENON, V. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chemico-biological Interactions*, v. 188, n. 3, p.643-650, 2010.
32. KAUR, G.; INVALLY, M.; CHINTAMANENI, M. Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin. *Journal Of Complementary And Integrative Medicine*, v. 13, n. 3, p.247-255, 2016.
33. KERCH, G. The Potential of Chitosan and Its Derivatives in Prevention and Treatment of Age-Related Diseases. *Marine Drugs*, Letónia, v. 13, n. 4, p.2158-2182, 2015.
34. KHATTAB, H. A. H.; AL-AMOUDI, N. S.; AL-FALEH, A. A. Effect of Ginger, Curcumin and Their Mixture on Blood Glucose and Lipids in Diabetic Rats. *Life Science Journal*, Saudi Arabia, v. 10, n. 4, p.428-442, 2013.
35. LECERF, J. -m. Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie*, v. 10, n. 2, p.100-104, 2012.
36. MESA, M. D. et al. Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids. *Ars Pharmaceutica*, v. 41, n. 3, p.307-321, 2000.
37. MIAO, M. et al. Effect of Curcumin on the Level of Blood Lipid and Blood Glucose in Diabetic Rat Model. *Advanced Materials Research*, v. 1051, p.419-422, 2014.
38. MURUGAN, P.; PARI, L. Effect of Tetrahydrocurcumin on Lipid Peroxidation and Lipids in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 99, n. 2, p.122-127, 2006.
39. NAJAFIAN, M. Effect of curcumin on metabolism of lipids in streptozotocin induced diabetic and normal rats. *Advances In Environmental Biology*, v. 8, n. 12, p.170-177, 2014.

40. ÖNER-İYİDOĞAN, Y. et al. Curcumin prevents liver fat accumulation and serum fetuin-A increase in rats fed a high-fat diet. *Journal Of Physiology And Biochemistry*, v. 69, n. 4, p.677-686, 2013.
41. PANAHI, Y. et al. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies In Medicine*, v. 33, p.1-5, 2017.
42. PANICKAR, K. S. Beneficial Effects of Herbs, Spices and Medicinal Plants on the Metabolic Syndrome, Brain and Cognitive Function. *Central Nervous System Agents In Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 1, p.13-29, 2013.
43. PARI, L.; MURUGAN, P. Antihyperlipidemic Effect of Curcumin and Tetrahydrocurcumin in Experimental Type 2 Diabetic Rats. *Renal Failure*, v. 29, n. 7, p.881-889, 2007.
44. PÉREZ-TORRES, I. et al. Hibiscus Sabdariffa Linnaeus (Malvaceae), Curcumin and Resveratrol as Alternative Medicinal Agents Against Metabolic Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents In Medicinal Chemistry*, v. 11, n. 1, p.25-37, 2013.
45. REDDY, B. V. et al. Antihyperlipidemic effect of bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione, a curcumin analog, on nicotine and streptozotocin treated rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 335, n. 1-2, p.249-254, 2010.
46. RIZZA, W.; VERONESE, N.; FONTANA, L. What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? *Ageing Research Reviews*, v. 13, n. 1, p.38-45, 2014.
47. SAHEBKAR, A. Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nature Reviews Cardiology*, v. 11, n. 2, p.123-123, 2014.
48. SAHEBKAR, A. Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome? *Biofactors*, v. 39, n. 2, p.197-208, 2012.
49. SAHEBKAR, A. Low-Density Lipoprotein is a Potential Target for Curcumin: Novel Mechanistic Insights. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 114, n. 6, p.437-438, 2014.
50. SEO, K. et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 52, n. 9, p.995-1004, 2008.
51. SHEHZAD, A. et al. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *European Journal Of Nutrition*, v. 50, n. 3, p.151-161, 2011.
52. SHEN, J. et al. Curcumin reverses the depressive-like behavior and insulin resistance induced by chronic mild stress. *Metabolic Brain Disease*, v. 32, n. 4, p.1163-1172, 2017.
53. SHISHODIA, S.; CHATURVEDI, M. M.; AGGARWAL, B. B. Role of Curcumin in Cancer Therapy. *Current Problems In Cancer*, v. 31, n. 4, p.243-305, 2007.
54. SHISHODIA, S.; SINGH, T.; CHATURVEDI, M. M. Modulation of transcription factors by curcumin. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, v. 595, p.127-148, 2007.

55. SOTTERO, B. et al. Postprandial Dysmetabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Medicinal Research Reviews*, v. 35, n. 5, p.968-1031, 2015.
56. SURESH, S.; YADAV, V. R.; SURESH, A.. Health Benefits and Therapeutic Applications of Curcumin. *Clinical Research And Regulatory Affairs*, v. 23, n. 3-4, p.191-210, 2006.
57. TAPPIA, P. S.; XU, Y.; DHALLA, N. S. Reduction of cholesterol and other cardiovascular disease risk factors by alternative therapies. *Clinical Lipidology*, v. 8, n. 3, p.345-359, 2013.
58. TONG, F. et al. In vitro/vivo drug release and anti-diabetic cardiomyopathy properties of curcumin/PBLG-PEG-PBLG nanoparticles. *International Journal Of Nanomedicine*, v. 13, p.1945-1962, 2018.
59. UM, M. Y.; HWANG, K. H.; AHN, J. Curcumin Attenuates Diet-Induced Hepatic Steatosis by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 113, n. 3, p.152-157, 2013.
60. USHARANI, P. et al. Effect of NCB-02, Atorvastatin and Placebo on Endothelial Function, Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs In R & D*, v. 9, n. 4, p.243-250, 2008.
61. WONGCHAROEN, W.; PHROMMINTIKUL, A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal Of Cardiology*, v. 133, n. 2, p.145-151, 2009.
62. YAN, X.; LI, X.; MIAO, M. The intervention effect of different distribution ratio of Astragalus total saponins and curcumin on the DM rats model. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 25, n. 4, p.504-508, 2017.
63. ZHANG, F. et al. Curcumin alleviates lung injury in diabetic rats by inhibiting nuclear factor- κ B pathway. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, v. 42, n. 9, p.956-963, 2015.
64. ZHAO, L. et al. Inhibition of 11 β -HSD1 by LG13 improves glucose metabolism in type 2 diabetic mice. *Journal Of Molecular Endocrinology*, v. 55, n. 2, p.119-131, 2015.
65. ZHENG, B. et al. Curcumin analog L3 alleviates diabetic atherosclerosis by multiple effects. *European Journal Of Pharmacology*, v. 775, p.22-34, 2016.

Capítulo 3



10.37423/240709152

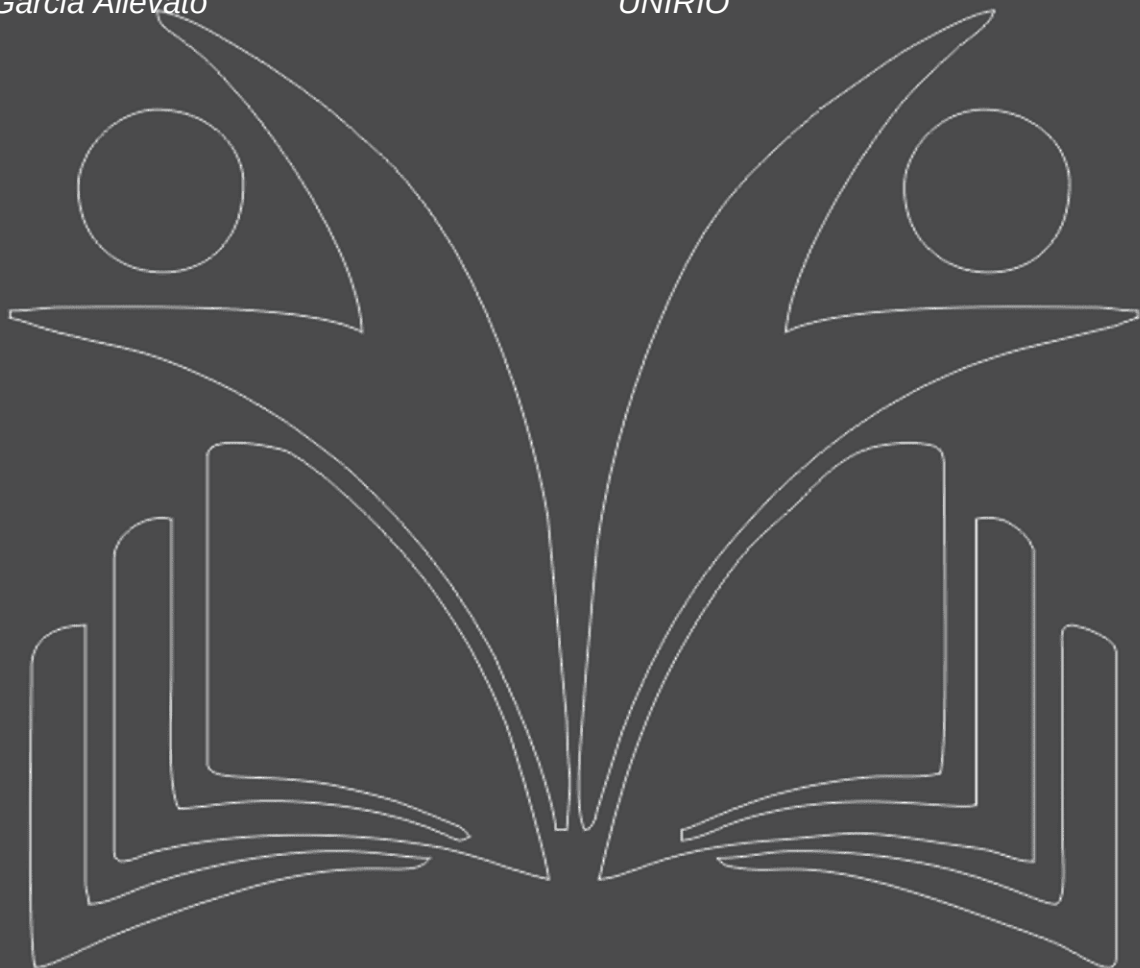
"CENÁRIO HOSPITALAR PARA PREVENÇÃO E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS ”

Marcia Cristiane de Lima Peixoto

Universidade Federal Fluminense

Christiane Garcia Allevato

UNIRIO



Resumo: Esta pesquisa destaca o ambiente temático pertencente ao segmento de Segurança em Saúde em Enfermagem. Sobretudo, o intuito na eleição deste tema foi a vontade de aprofundamento do assunto no processo de notificação dos eventos adversos no cuidado do paciente em cenário hospitalar. **Objetivos:** identificar os indicadores de monitoramento de processos e de notificação de eventos adversos; mapear os resultados do monitoramento dos indicadores de processos e de notificação; avaliar o registro dos eventos adversos e os fatores associados às ações de cuidado. **Resultados:** de modo geral, os motivos das notificações se relacionaram mais a queixas técnicas do que propriamente a registros de incidentes. A relação entre os eventos adversos e as metas de segurança acompanhou o padrão de classificação identificado para os incidentes em geral, uma vez que a maioria se apresentou como Não conformidades. **Conclusão:** considera-se que avanços no cenário atual das organizações de saúde seja desafiador, uma vez que constituem ambientes complexos onde a ocorrência de incidentes deriva de um conjunto de fatores que envolvem desde as práticas dos profissionais aos produtos e processos instituídos na unidade. Diante do exposto, o estudo tem papel importante já que oferece subsídios informativos para a melhora na relação dos profissionais de saúde com o paciente, evitando possíveis situações de risco, além de estimular a prática da notificação de incidentes.

Palavras-chave: Gestão da Segurança, Cuidados de Enfermagem, Protocolo Preventivo, Eventos Adversos, Ambiente Hospitalar.

1 INTRODUÇÃO

Segurança em Saúde abrange prevenção para o alcance do bem-estar do paciente, envolvendo ações de prevenção de danos e cuidado da qualidade da assistência ao enfermo. Para tanto, são adotadas estratégias, protocolos de atendimento em saúde e esforço permanente para agregar um conjunto de elementos que vão das ações corretas dos profissionais à processos e sistemas adequados, além de políticas regulatórias (Almeida *et al.*, 2010, Mugaiar & Bordin, 2004).

Por definição da Organização Mundial de Saúde, um evento adverso (EAs) corresponde a um incidente, oriundo de ações intencionais ou não, que gera danos ao paciente, sejam estes físicos, sociais ou psicológicos, incluindo doenças, lesões, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção. Justamente porque gera um efeito discernível, torna-se mais simples quantificar erros de cuidados de saúde a partir desse tipo de evento, embora isso não seja uma tarefa fácil (Duarte *et al.*, 2015).

A identificação da ocorrência e da frequência com que os EAs se manifestam pode ser realizada a partir de distintas fontes, como dados administrativos, reclamações dos pacientes e processos referentes a queixas de má prática, além de metodologias mais específicas como os sistemas de notificação, a revisão dos processos clínicos/prontuários e os estudos observacionais. Toda vez que acontecer algum evento adverso, deve-se identificá-lo e notificá-lo. Quando isso não ocorre, além de se ocultar os problemas, há impedimento de uma compreensão honesta e abrangente dos riscos por toda a equipe envolvida no processo da assistência. Nesse contexto, entende-se que os erros (sejam pessoais ou organizacionais) precisam ser corrigidos para não se repetirem e que, sem a sua devida identificação, pode haver maior propensão à repetição dos mesmos (Kohn *et al.*, 1999, Caldana *et al.*, 2015).

A criação e implantação de protocolos de segurança por si só não são suficientes para uma assistência segura e de qualidade. Conforme disposto no Art. 7 da RDC nº 36/2013, cabe ao Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) da instituição de saúde, além de elaborar o plano de segurança e implantar protocolos, identificar e avaliar a existência de não conformidades nos processos e procedimentos realizados, acompanhar as ações vinculadas ao Plano de Segurança e realizar o monitoramento dos indicadores, eventos adversos, entre outras ações (Brasil, 2013a).

Com base na RDC nº 36/2013 e na Portaria GM/MS nº 529/2013, pode-se eleger o escopo de atuação para os eventos associados à assistência na segurança no atendimento em saúde. As respectivas normatizações estão fundamentadas nas diretrizes das Seis Metas Internacionais de Segurança do Paciente da Organização Mundial de Saúde (OMS), as quais são destacadas nos Protocolos de

Segurança do Paciente publicados nas Portarias 1.377/2013 e 2.095/201314-15. Destacam-se, as Seis Metas da OMS, como: 1) identificar os pacientes corretamente; 2) melhorar a efetividade da comunicação entre os profissionais; 3) melhorar a segurança de medicações de alta vigilância; 4) assegurar cirurgia com local de intervenção correto, procedimento correto e paciente correto; 5) reduzir o risco de infecções associadas aos cuidados de saúde por meio da higienização das mãos; 6) reduzir o risco de lesão aos pacientes decorrentes de EA (Silva *et al.*, 2017).

Atualmente, os Protocolos Básicos de Segurança do Paciente têm como objeto: a identificação do paciente; prevenção de úlcera por pressão; segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos; cirurgia segura; prática de higiene das mãos em serviços de saúde; e a prevenção de quedas (Brasil, 2013a; Brasil, 2013b). Ainda, tais protocolos podem ser complementados com observações dos profissionais das instituições, permitindo particularização na visão preventiva de danos e primando pela preservação da segurança do paciente.

Em algumas instituições hospitalares, a influência da estrutura hierárquica pode gerar reduzida oferta informacional sobre os EAs, evitando-se o questionamento construtivo e participativo, fragilizando a proteção contra erros e aumentando sua incidência. Assim sendo, as equipes devem respeitar suas respectivas funções e responsabilidades e oferecer dados acerca dos EAs, favorecendo a qualidade no cuidado seguro e efetivo dos pacientes (Kohn *et al.*, 1999).

No âmbito da busca e definição de estratégias para melhorar a segurança dos pacientes, destaca-se a implantação de sistemas de notificação de incidentes. A partir desses sistemas, é possível elaborar um diagnóstico da instituição, analisando ocorrências notificadas e, por vezes, subnotificadas, e implementar ações que objetivem a redução ou eliminação dos incidentes no futuro (Sousa *et al.*, 2014).

Diversos desafios se impõem ao processo de notificar um erro, como a sobrecarga de trabalho, demora no preenchimento dos formulários, falta de conhecimento dos profissionais e de compreensão sobre os erros, falta de fiscalização e o receio de uma punição, sendo que a reduzida quantidade de registros pode indicar também divulgação e esclarecimentos insuficientes e falta de hábito (Duarte *et al.*, 2015, Sousa *et al.*, 2014, Araujo *et al.*, 2016).

A incidência e a natureza dos EAs em hospitais têm sido objeto de estudos realizados em vários países nas últimas décadas. Sendo as tipologias de EAs mais comuns aquelas relacionadas com: o medicamento (nas diferentes fases do circuito do medicamento, desde a prescrição até a

administração); a cirurgia (como cirurgia no local errado); as infecções; os danos por quedas; as úlceras por pressão; e o atraso ou falha no diagnóstico ou no tratamento (Sousa *et al.*, 2014).

Assim, considerando a necessidade de informações atualizadas que norteiem a tomada de decisão dos gestores para a elaboração e implementação de ações que propiciem a prevenção de EAs e, consequentemente, a prestação de cuidados seguros e de qualidade aos pacientes, este estudo tem por objeto a análise do processo de registro das ocorrências de eventos adversos e os fatores associados às ações de cuidado em saúde. Sendo norteado pela seguinte questão: O registro de eventos adversos no sistema de notificação adotado em um hospital público estadual possibilita a análise dos indicadores de monitoramento e avaliação da qualidade e segurança dos processos de cuidado?

Para responder e discutir sobre estas questões, o objetivo geral deste estudo foi a avaliação dos registros dos eventos adversos e os fatores associados às ações de cuidado na Instituição. Já os objetivos específicos foram: i) identificar os registros de notificação de eventos adversos; ii) mapear os resultados do monitoramento dos indicadores de processos e de notificação dos registros; e, iii) propor ações de melhoria para as notificações dos eventos adversos.

2 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada no Hospital Estadual Azevedo Lima, Niterói, Rio de Janeiro. Uma instituição de saúde pública gerida por uma OS (Organização Social) desde maio de 2014.

Foram levantados e mapeados os indicadores de monitoramento de processos e de notificação de eventos adversos com base na análise desses indicadores e dos problemas identificados nos processos de notificação e nas diretrizes das Seis Metas Internacionais de Segurança do Paciente da OMS, presentes nos Protocolos de Segurança do Paciente.

O sistema manuscrito adotado até 2017 na Instituição consistia de notificação por meio de busca ativa, ou seja, os notificantes preenchiam um formulário disponibilizado em cerca de 20 pontos da unidade hospitalar, os quais eram recolhidos duas vezes por semana e utilizados como insumos para o preenchimento de uma planilha contendo a seguinte estrutura: mês; nº notificação; setor notificante; setor notificado; motivo da notificação; descrição do evento; e observação.

A partir de 2018 o processo de notificação de incidentes tornou-se informatizado, sendo utilizado o módulo “Segurança do Paciente do Sistema Epimed Monitor”, concebido em conformidade com a

Organização Mundial de Saúde e a RDC 36/2013, que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde.

Os dados da pesquisa foram disponibilizados pela instituição de saúde em arquivos de formato XLS (Microsoft Excel). No caso do Epimed, o relatório das ocorrências de incidentes foi gerado a partir do próprio sistema, diferentemente das notificações de 2017, onde a planilha de registros foi criada por meio de preenchimento manual dos campos.

De forma geral, as notificações foram classificadas quanto ao motivo do relato, categoria do profissional notificante, distribuição temporal, setor notificante, turno e ao tipo e categoria de incidente. Os dados foram analisados a partir do *Microsoft Excel*, utilizando-se da estatística descritiva. A aplicação de filtros em alguns campos da planilha permitiu a seleção de conjuntos de registros, apresentados em forma de gráficos e tabelas nos resultados deste estudo e analisados à luz da literatura referencial.

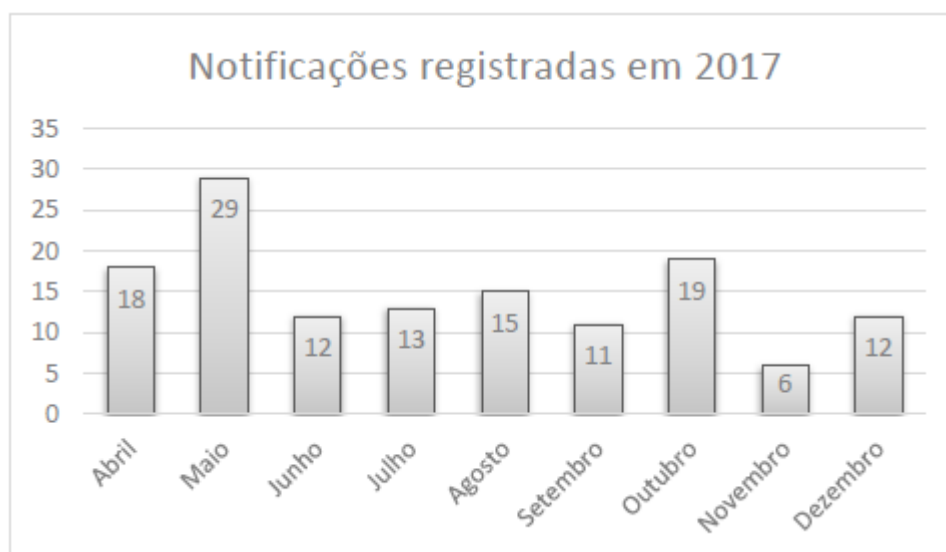
A realização desta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Antônio Pedro - HUAP/UFF (Número do Parecer: 3.073.991).

3 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 310 notificações registradas ao longo do período analisado, com caracterização do perfil das notificações apresentando diferenças entre os anos devido à alteração do sistema de notificação pela informatização do processo.

ANO 2017

Em 2017, foram levantadas 135 notificações com ocorrências entre abril e dezembro, onde o destaque ficou para o mês de maio (Figura 1). Dos setores notificantes, os cinco que tiveram maior número de manifestações foram: UTI Neonatal (20%), CTI (17%), Unidade de Internação (16%), CMM (12%) e Centro Cirúrgico (9%), como observado na Tabela 1.

Figura 1: Notificações mensais registrados entre os meses de abril a dezembro de 2017

Fonte: Próprio autor

Tabela 1: Número de registros por setor notificante em 2017

Setor notificante	Nº
UTI Neonatal	27
CTI	23
Unidade de Internação	22
Clínica Médica Masculina	16
Centro Cirúrgico	12
Maternidade	9
Emergência	7
Agência Transfusional	7
Centro Obstétrico	7
Clínica Médica Feminina	1
UPO	1
Farmácia	1
Emergência Pediátrica	1
UIH	1
Total	135

Fonte: Próprio autor

A análise de ocorrência de incidentes deve pautar-se em uma conjunção de fatores que dizem respeito não apenas aos profissionais de saúde, particularmente em relação aos enfermeiros, mas, sobretudo, a fatores sistêmicos que implicam nas atividades rotineiras de assistência, que vão desde o dimensionamento das equipes multiprofissionais aos materiais e equipamentos disponíveis para a execução das funções e às estratégias adotadas pelos gestores para a implementação de melhorias nos cuidados prestados aos pacientes. Diante deste contexto, mapear causas que possam justificar

distinções quanto à notificação desses eventos torna-se um desafio, dada a interrelação entre os elementos envolvidos.

De modo geral, os motivos das notificações se relacionaram mais a queixas técnicas do que propriamente a registros de incidentes. Das 135 notificações, 33% apresentaram como Motivo da Notificação o item “Outros”, expondo, em sua maioria, queixas como o rápido encharcamento do filtro bacteriológico e a dobra da sonda quando se realiza a aspiração do paciente; demora na entrega de roupas de cama ou no atendimento do pedido de transporte de pacientes; e sobras de materiais nas cabeceiras das camas, entre outros (Tabela 2).

As situações de risco para o paciente corresponderam a 16% das notificações identificadas em 2017, tais como: a ausência de pulseiras de identificação; não checagem de medicação, maca de transporte em más condições; abandono do anestesista da sala cirúrgica antes do fim do procedimento; encaminhamento de paciente para outro setor sem documento de identificação; e sonda enteral embolada na boca com dieta fluindo. As notificações relacionadas a “Artigo médico-hospitalar”, “Sangue ou Componentes” e “Medicamentos” representaram os destaques, correspondendo, respectivamente, a 13%, 8% e 8% do total (Tabela 2).

Tabela 2: Número de registros por motivo da notificação em 2017

Motivo da notificação	Nº
Outros	44
Risco para o paciente	21
Artigo médico-hospitalar	17
Sangue ou Componentes	11
Medicamentos	11
Extubação acidental	9
Risco de contaminação	8
Lesão de Pele	3
Obstrução de sonda	3
Infraestrutura	2
Artigo ou Equipamento Médico Hospitalar/Risco	3
Perda de acesso venoso	1
Queda	1
Sem motivo indicado	1
Total	135

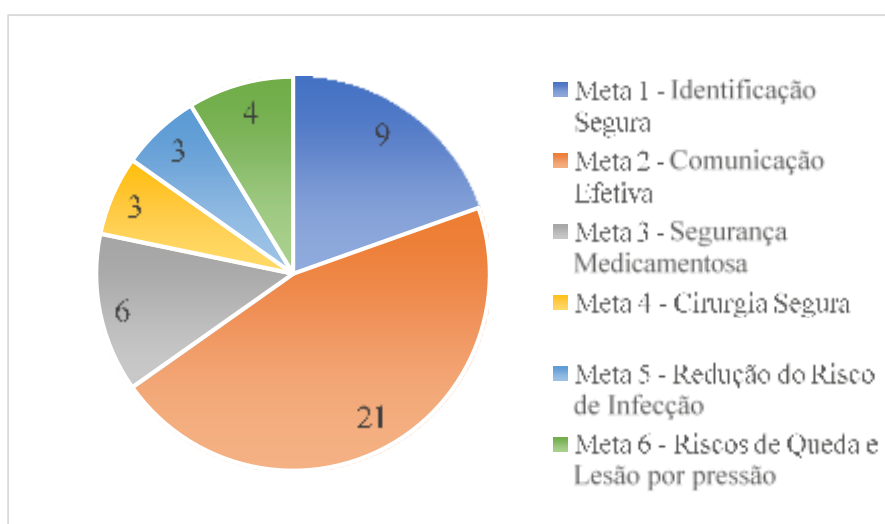
Fonte: Próprio autor

Importa mencionar que o correto preenchimento dos sistemas de notificações é essencial para o planejamento de ações vinculadas ao cuidado seguro, uma vez que as ocorrências relatadas servem de subsídios, por exemplo, para a definição do que deve ser prioridade no gerenciamento da

segurança. Para tanto, o notificador precisa ter conhecimento de informações e conceitos básicos, a fim de que se possibilite a fidelidade entre o evento ocorrido e notificado, contribuindo-se, dessa forma, para a melhor gestão dos processos.

Dos 135 eventos levantados em 2017, apenas 34% puderam ser associados às metas de segurança, uma vez que os motivos das notificações relatados nem sempre estavam de acordo com a classificação da OMS. Nesse contexto, destacou-se o expressivo número de registros vinculados à necessária melhoria da comunicação entre os profissionais de saúde (Meta 2 - Comunicação Efetiva), totalizando 46% notificações relacionadas às metas (Figura 2).

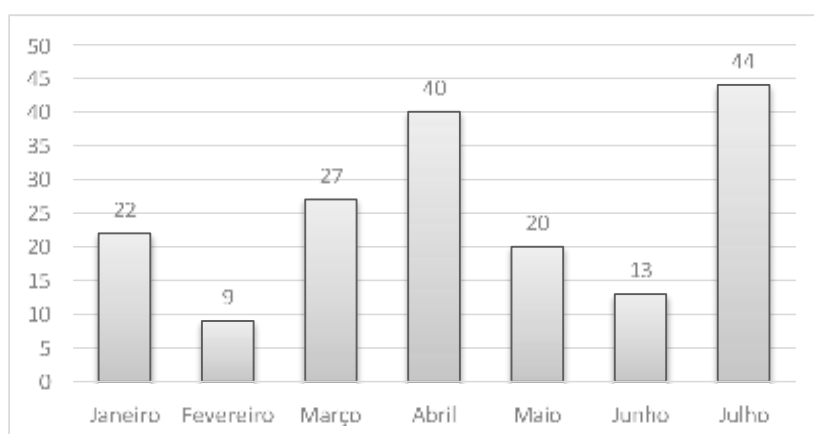
Figura 2: Eventos adversos associados às Metas de Segurança do Paciente em 2017



Fonte: Próprio autor

ANO 2018

A amostra de notificações de 2018 compreende uma compilação dos dados cadastrados no sistema informatizado Epimed entre os meses de janeiro e julho de 2018 (Figura 3). Ao considerar este recorte temporal, observa-se que abril e julho foram os períodos de maior ocorrência de registros. No que se refere à categoria do profissional notificante, destaca-se o expressivo número de ocorrências realizadas pelos enfermeiros, que correspondeu a 83% do total de notificações (n=145). As demais categorias registradas foram os farmacêuticos (7%, n=12) e médicos (4%, n=7). Juntos, os outros profissionais somaram 6% das notificações (n=11).

Figura 3: Notificações mensais registradas entre janeiro e julho de 2018

Fonte: Próprio autor

Entre os setores notificantes (Tabela 3), tem-se que 63% dos registros foram realizados por apenas 3 setores: Unidade de Internação (33%), UTI Neonatal (18%) e Centro Cirúrgico (13%). De modo semelhante ao que foi apontado sobre os dados de 2017, essa incidência de notificações pode ser elucidada pelo maior quantitativo de leitos em unidades de internação, além do maior incentivo às notificações verificados em alguns setores da unidade hospitalar.

Tabela 3: Número de registros por setor notificante em 2018

Setor notificante	Nº	Setor notificante	Nº
Unidade de Internação	57	UCI	2
UTI Neonatal	32	Agência Transfusional	1
Centro Cirúrgico	22	UPO	1
Maternidade	12	Ambulatório Geral	1
Farmácia Central	9	Bloco Materno-infantil	1
Emergência	6	C. O.	1
Clínica Médica Feminina	5	Clínica Cirúrgica	1
NIR	4	CTI A	1
Reabilitação	3	CTI B	1
Farmácia	3	Emergência Pediátrica	1
CTI C	3	NEP	1
CTI	3	Radiologia	1
Clínica Médica Masculina	2	UI Neonatal	1
Total			175

Fonte: Próprio autor

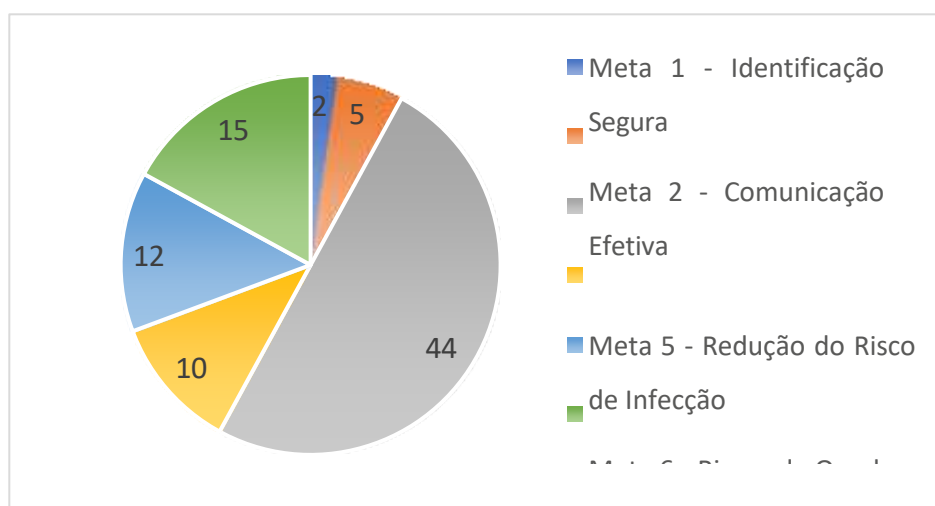
Entre as categorias de incidentes, destacaram-se, com maior número de notificações, os Desvios de qualidade (19 registros), referindo-se, sobretudo, a queixas técnicas de material, equipamento ou de produtos para a saúde (63% dos desvios). Outras categorias evidenciadas foram: Queda do paciente

(13 notificações), Controle de infecção (10) e Incidentes com sonda enteral (8). Ainda, 11 notificações não tiveram sua categoria definida pelo notificante.

Considerando as notificações de 2018 analisadas neste estudo, identificou-se que 88 das 175 ocorrências puderam ser associadas às metas de segurança, distribuindo-se conforme demonstra o Figura 4. A Meta 3, que versa sobre a melhoria da segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, correspondeu à metade dos registros, destacando-se os desvios de qualidade (relacionados especialmente a rompimento de cateter), a dispensação de medicamentos e a prescrição incorreta. Vale mencionar que o único protocolo existente na unidade foi implantado em atendimento à Meta 3, correspondendo ao Procedimento Operacional Padrão - Identificação e Dispensação de Medicamentos Potencialmente Perigosos.

O processo de prescrição, dispensação e administração de medicamentos a pacientes envolve distintos profissionais (médico, farmacêutico, técnico de farmácia, enfermeiro e técnico de enfermagem) e um conjunto de ações encadeadas que o tornam complexo e aumentam, sobremaneira, as chances de ocorrência dos erros de medicação, que podem se manifestar em qualquer etapa do circuito do medicamento. Assim sendo, os erros podem ser de prescrição, transcrição, distribuição, dispensação, preparação e de administração, entre outros (Perdigão et al., 2014).

A Meta 6 foi a segunda maior em quantidade de incidentes associados, representando 17% do total. Destas, 13 se referiram a incidentes com queda do paciente e duas a lesões por pressão. As demais metas apresentaram os seguintes percentuais de registro (Figura 4): Meta 5 (14%), Meta 4 (11%), Meta 2 (6%) e Meta 1 (2%). Por fim, 87 incidentes notificados não apresentaram correspondência com nenhuma das metas de segurança.

Figura 4: Eventos adversos associados às metas de segurança do paciente, em 2018.

Fonte: Próprio autor

A unidade estudada é um hospital de emergência aberta que recebe todos os perfis de paciente e transporte dentro da unidade, desde um paciente basal até um paciente grave, entubado e acoplado à prótese ventilatória. Como consequência, identificou-se, ao longo de 2017, uma baixa adesão das equipes com relação às práticas de segurança do paciente associadas ao risco de queda, em virtude do excesso de demandas e do dimensionamento reduzido de pessoal, principalmente no serviço noturno.

No mesmo ano, foi criada uma lista de verificação para ser implantada no hospital, visando à segurança do paciente, além de ter sido realizada capacitação das equipes envolvidas no transporte do paciente. O objetivo desse processo foi o de promover a internalização da importância do cuidado seguro e do conceito de segurança nas práticas assistenciais, nivelamento do conhecimento e diminuição de lacunas por meio da integração de novos colaboradores e capacitação sobre o tema.

Apesar da instituição não possuir Protocolo de Prevenção de Queda implantado, o comparativo de notificações entre 2017 e 2018 demonstrou um aumento nos registros de eventos de queda, o que pode representar uma melhora na adesão dos profissionais à notificação. É possível que tal fato esteja associado tanto ao processo de sensibilização realizado quanto à informatização do sistema, que concede celeridade ao ato de notificar.

A instituição de uma cultura de segurança nas unidades de saúde tem se apresentado como um grande desafio aos gestores em decorrência de fatores que variam desde o indivíduo à esfera sistêmica. O processo de construção da cultura de segurança do paciente pode envolver vários procedimentos educativos, como elaboração de vídeos educativos, cursos e palestras, e demais atividades que

forneçam informações e estímulo aos funcionários da unidade hospitalar. A divulgação Institucional de vídeos, por exemplo, agrega na medida em que constitui uma ferramenta que otimiza o processo do aprender, servindo como instrumento tanto de capacitação quanto de sensibilização dos profissionais envolvidos nas ações de cuidado.

4. DISCUSSÕES

As instituições de saúde são ambientes complexos onde a ocorrência de incidentes deriva de um conjunto de fatores que envolvem desde as práticas dos profissionais aos produtos e processos instituídos na unidade. Somado a isso, inclui-se o entendimento de que falhas são passíveis de serem cometidas pelas pessoas, decorrendo disso o fato de que os erros podem ser esperados. Diante de tais premissas, torna-se necessária uma mudança de perspectiva para uma cultura de segurança mais positiva, a qual busca diminuir o enfoque no “quem errou” e direcionar a análise para o “porquê do erro”, estimulando, nesse sentido, a existência de um ambiente seguro para o relato de incidentes (Reis et al., 2013; Lemos et al., 2018).

Dessa forma, ressalta-se a implementação de uma cultura de segurança justa nas organizações de saúde, onde se busca um equilíbrio entre a “não culpabilidade” e a responsabilização por condutas impróprias e comportamentos imprudentes que transgridam regras de segurança estabelecidas, com adoção de medidas disciplinares apropriadas. Admite-se, nesse esteio, que um ambiente altamente punitivo não favorece a melhoria contínua dos processos, mas sim uma atmosfera de confiança e estímulos à comunicação de informações importantes ao cuidado seguro, desde que resguardado o limite entre o comportamento aceitável e inaceitável (Wachter, 2018).

Para que o programa de segurança seja eficiente e eficaz, é fundamental que gestores e profissionais entendam e incorporem o conceito de segurança e qualidade na assistência à saúde como um conjunto de valores, conhecimentos e comportamentos que substituam a culpa e a punição na ocorrência de um incidente, pela oportunidade de aprender com as falhas e implementar ações de cuidado seguras e de qualidade. Neste sentido, destaca-se a importância da notificação de incidentes, bem como o registro correto do evento considerando que esses dados são essenciais para o monitoramento das ações de cuidado prestadas na instituição.

Neste ambiente seguro, com enfoque na aprendizagem e na percepção do erro como uma oportunidade de crescimento, há maior compromisso do profissional com o relato de incidentes (21). Em se tratando de gerenciamento de segurança do cuidado, esse relato de ocorrências encontra-se

expressamente estabelecido na RDC nº 36/2013, que determina a notificação mensal dos incidentes que acarretam danos aos pacientes, devendo ser realizada pelos Núcleos de Segurança do Paciente por meio de ferramentas eletrônicas. A notificação de EA, portanto, é obrigatória pelas instituições de saúde, além de confidencial (Brasil, 2013a).

Embora o instrumento normativo tenha sido criado para garantir a melhoria no processo do cuidado, a realidade de subnotificações nos serviços e instituições demonstra que ainda existe um gap a ser percorrido até que a ferramenta cumpra o seu propósito de contribuir com a gestão da qualidade na medida em que orienta ações para o aprendizado. Juntamente com o aumento do número de notificações de EA, as respostas não punitivas são apontadas como aspectos que carecem de melhorias nas instituições, sendo identificadas como um dos elementos essenciais para a eficácia de um sistema de notificação. Observa-se, na realidade, que as práticas dos profissionais ainda revelam certo receio quanto ao processo investigativo, mesmo com o reconhecimento da importância das notificações pelos mesmos (Paiva et al. 2014; Moreira et al., 2018).

É sabido que falhas na comunicação entre os profissionais estão diretamente vinculadas ao comprometimento da assistência prestada aos pacientes, pois aumentam a probabilidade de ocorrência de incidentes. Nesse sentido, o desenvolvimento de uma comunicação eficiente possibilita que situações como as relatadas no quadro anterior sejam evitadas, reduzindo, sobremaneira, os eventos que podem acarretar danos à saúde (Paiva et al., 2014; Hoffmann, 2016).

Os desafios colocados ao trabalho em equipe e à comunicação entre os profissionais, neste caso, da área de saúde, podem ser incluídos nos domínios educacional, organizacional e psicológico. Ao considerar os fatores educacionais, atenta-se para o fato de que o ensino permanece orientado a cada grupo profissional, com interações mínimas entre as diferentes áreas, quando deveriam ser desenvolvidas abordagens que permitam a compreensão de outros papéis, responsabilidades e prioridades. Em termos organizacionais, são apontadas tanto a estrutura física dos hospitais quanto as diferentes formas e softwares utilizados pelas distintas áreas clínicas como fatores que dificultam o acesso ou interpretação de informações. No domínio psicológico, as barreiras à comunicação efetiva se manifestam em dois sentidos: um envolve a existência de uma estrutura hierárquica e outro diz respeito ao sentimento de pertencimento que os indivíduos possuem com seus grupos profissionais (Weller et al., 2014).

A superação dessas barreiras educacionais, organizacionais e psicológicas é, portanto, fundamental para a melhoria do compartilhamento de informações e da comunicação interprofissional. Por sua

natureza complexa, as abordagens dos setores de saúde devem ser multifatoriais, onde as falhas de comunicação podem ser evitadas/sanadas com a adoção de estratégias como treinamentos em conjunto e com utilização de simulações, ensino de métodos estruturados de comunicação, criação de equipes democráticas e inclusivas, desenvolvimento de uma cultura organizacional de apoio às equipes de saúde e do suporte ao trabalho em equipe com protocolos e procedimentos (Weller, et al., 2014).

Ressalta-se, ainda, a necessidade de se elaborar formulários simples e sucintos além de se desenvolver instrumentos técnicos que concedam celeridade ao ato de notificar e mesmo de monitorar os dados registrados (Gomes et al., 2017).

A avaliação e o monitoramento via sistema informatizado não somente para produtos e serviços sob vigilância sanitária, mas também para falhas nos processos de cuidado em saúde apresenta-se como um aspecto crucial na melhoria da qualidade. Experiências indicam posicionamentos favoráveis de profissionais envolvidos no processo de notificação de EA, demonstrando mudanças positivas como o aumento do número de registros após a implementação de sistema eletrônico (Capucho et al., 2013; Hoffmann, 2016).

Muito além de constituir um repositório de dados sobre os EA, seja o registro por meio de fichas, boletins ou plataformas digitais, o sistema de notificação de EA compreende valioso instrumento de gestão, uma vez que pode fornecer indicadores sobre a segurança do paciente, a partir dos quais é possível aprimorar o processo de aprendizagem dos profissionais. Importante salientar, contudo, que a análise dos dados notificados deve ser metódica, podendo revelar, assim, fraquezas sistêmicas e orientar para o desenvolvimento de estratégias que reduzam o risco de danos aos pacientes. Essa gestão da qualidade deve considerar, ainda, a implementação das melhorias, seu monitoramento e o compartilhamento dos resultados com a equipe (Carrera, 2013).

5 CONCLUSÕES

Este estudo destaca a temática da segurança do paciente em virtude da necessidade de aprofundamento do assunto no processo de notificação dos eventos adversos no cuidado do paciente em cenário hospitalar.

De maneira geral, observou-se que os motivos das notificações nem sempre estavam associados a incidentes propriamente ditos, mas muitas vezes relacionados ao registro de queixas técnicas e questões administrativas no sistema. Ainda, percebeu-se que a relação entre os eventos adversos e as

metas de segurança acompanhou o padrão de classificação identificado para os incidentes em geral, uma vez que a maioria se apresentou como “Não conformidades”, pois não foi possível associá-los a alguma meta de segurança do paciente.

A significativa ocorrência de eventos adversos não associados às metas salienta o fato de que a busca pela melhoria dos cuidados de saúde e, conseqüentemente, pela segurança do paciente, não pode se restringir ao alcance somente destas. Indo além, é necessário que os planos de segurança do paciente abordem aspectos relevantes da realidade apresentada por cada instituição de saúde com a adoção de princípios visando melhorias.

A redução da ocorrência de incidentes em organizações de saúde é um processo desafiador que deriva de um conjunto de fatores que envolvem desde as práticas dos profissionais aos produtos e processos instituídos na unidade. Por este motivo, ressalta-se a necessidade de implementação de uma cultura que busque uma harmonia entre a “não culpabilidade” e a responsabilização, com adoção de medidas disciplinares apropriadas. Acredita-se que somente neste ambiente seguro, com enfoque na aprendizagem e na percepção do erro como uma oportunidade de crescimento, pode haver maior compromisso do profissional com o relato de incidentes.

Portanto, este estudo tem papel importante já que oferece subsídios informativos para a melhora na relação dos enfermeiros com o paciente, evitando possíveis situações de risco, além de estimular a prática da notificação de incidentes. Sua relevância se justifica quando entendida no contexto da gestão da segurança em saúde, onde a notificação de incidentes é parte fundamental para o aprimoramento das ações de cuidado. Ao analisar os dados registrados no sistema de notificações instituído na unidade hospitalar, a pesquisa cumpre importante papel na prática da Enfermagem, uma vez que oferece subsídios para discutir as formas adequadas de registro de eventos adversos e, conseqüentemente, proporcionar a melhoria da assistência prestada, com mais eficiência e segurança.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R.A.R.; ABREU, C.C.F.; MENDES, A.M.O.C. Quedas em doentes hospitalizados: contributos para uma prática baseada na prevenção. *Rev Enf Ref.*, ser. III, n. 2, p. 163-72, 2010.

ARAUJO, J.S.; NASCIMENTO, H.M.; FARRE, A.G.M.C.; BRITO, R.O.; SANTOS,

J.P.A.; VASCONCELOS, T.T.S. Conhecimento dos enfermeiros sobre evento adverso e os desafios para a sua notificação. *Cogitare enferm.*, v. 21, n. 4, p. 1-8, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.377, de 9 de julho de 2013. Aprova os protocolos de segurança do paciente. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. 2013b.

CALDANA, G.; GUIRARDELLO, E.B.; URBANETTO, J.S.; PETERLINI, M.A.S.;

GABRIEL, C.S. Rede Brasileira de Enfermagem e Segurança do Paciente: desafios e perspectivas. *Texto Contexto Enferm.*, v. 24, n. 3, p. 906-911, 2015.

CAPUCHO, H.C.; ARNAS, E.R.; CASSIANI, S.H.B.D. Segurança do paciente: comparação entre notificações voluntárias manuscritas e informatizadas sobre incidentes em saúde. *Rev Gaúch Enferm.*, v. 34, n. 1, p. 164-172, 2013.

CARRERA, S.A. Cultura de segurança do paciente: a percepção do enfermeiro em um hospital oncológico. Dissertação. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2013.

DUARTE, S.C.M.; STIPP, M.A.C.; SILVA, M.M.; OLIVEIRA, F.T. Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. *Rev Bras Enferm.*, v. 68, n. 1, p. 144-54, 2015.

GOMES, P.H.G.; MENDES JUNIOR, W.V. O cuidado centrado no paciente nos serviços de saúde: estratégias de governos e organizações não governamentais. *Revista ACRED*, v. 7, n. 13, p. 23-43, 2017.

HOFFMANN, P. Sistema de notificação de eventos adversos e/ou incidentes em saúde: software-protótipo. Dissertação. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.

KOHN, L.T.; CORRIGAN, J.M.; DONALDSON, M.S. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press, 1999.

LEMOES, G.C.; AZEVEDO, C.; BERNARDES, M.F.V.G.; RIBEIRO, H.C.T.C.;

MENEZES, A.C.; MATA, L.R.F. A cultura de segurança do paciente no âmbito da enfermagem: reflexão teórica. *Rev enferm Cent-Oeste Min.*, v. 8, p. e2600, 2018.

MOREIRA, A.A.O., REMONDI, G.C.; ORTEGA, M.C.C.; VERLINGUE, S. ORTEGA, N.N.C. Eventos adversos: estratégias e incentivos para notificações hospitalares. *R. Saúde Públ.*, v. 1, p. 101-107, 2018.

MUGAIAR, K.H.B.; BORDIN, L.C.; FONSECA, A.S. Risco de queda de paciente: percepção do enfermeiro. *Nursing*, v. 7, n. 73, p. 30-5, 2004.

PAIVA, M.C.M.S.; POPIM, R.C.; MELLEIRO, M.M.; TRONCHIM, D.M.R.; LIMA, S.A.M.; JULIANI, C.M.C.M. Motivos da equipe de enfermagem para a notificação de eventos adversos. *Rev Latino-Am Enfermagem*, v. 22, n. 5, p. 747-54, 2014.

PERDIGÃO, P.; OLIVEIRA, R.P.; RAMOS, S. Erros relacionados aos medicamentos. In: SOUSA, P.; MENDES, W. *Segurança do paciente: conhecendo os riscos nas organizações de saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 159-184, 2014

REIS, C.T., MARTINS, M.; LAGUARDIA, J.A. Segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura. *Ciênc saúde coletiva*, v. 18, n. 7, p. 2029-2036, 2013.

SILVA, A.C.M.R.; LOURES, P.V.; PAULA, K.X.; SANTOS, N.A.R.; PERÍGOLO, R.

A importância do núcleo de segurança do paciente: um guia para implantação em hospitais. *Rev Educ Meio Amb Saú.*, v. 7, n. 1, p. 87-109, 2017

SOUSA, P.; LAGE, M.; RODRIGUES, V. Magnitude do problema e os fatores contribuintes do erro e dos eventos adversos. In: SOUSA, P.; MENDES, W. *Segurança do paciente: conhecendo os riscos nas organizações de saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 93-113, 2014.

WACHTER; R. Personal accountability in healthcare: searching for the right balance. *The Health Foundation*, p.1-17, 2012.

WELLER, J; BOYD, M; CUMIN, D. Teams, tribes and patient safety: overcoming barriers to effective teamwork in healthcare. *Postgrad Med J*. v.90,p.149-154,2014

Capítulo 4



10.37423/240709169

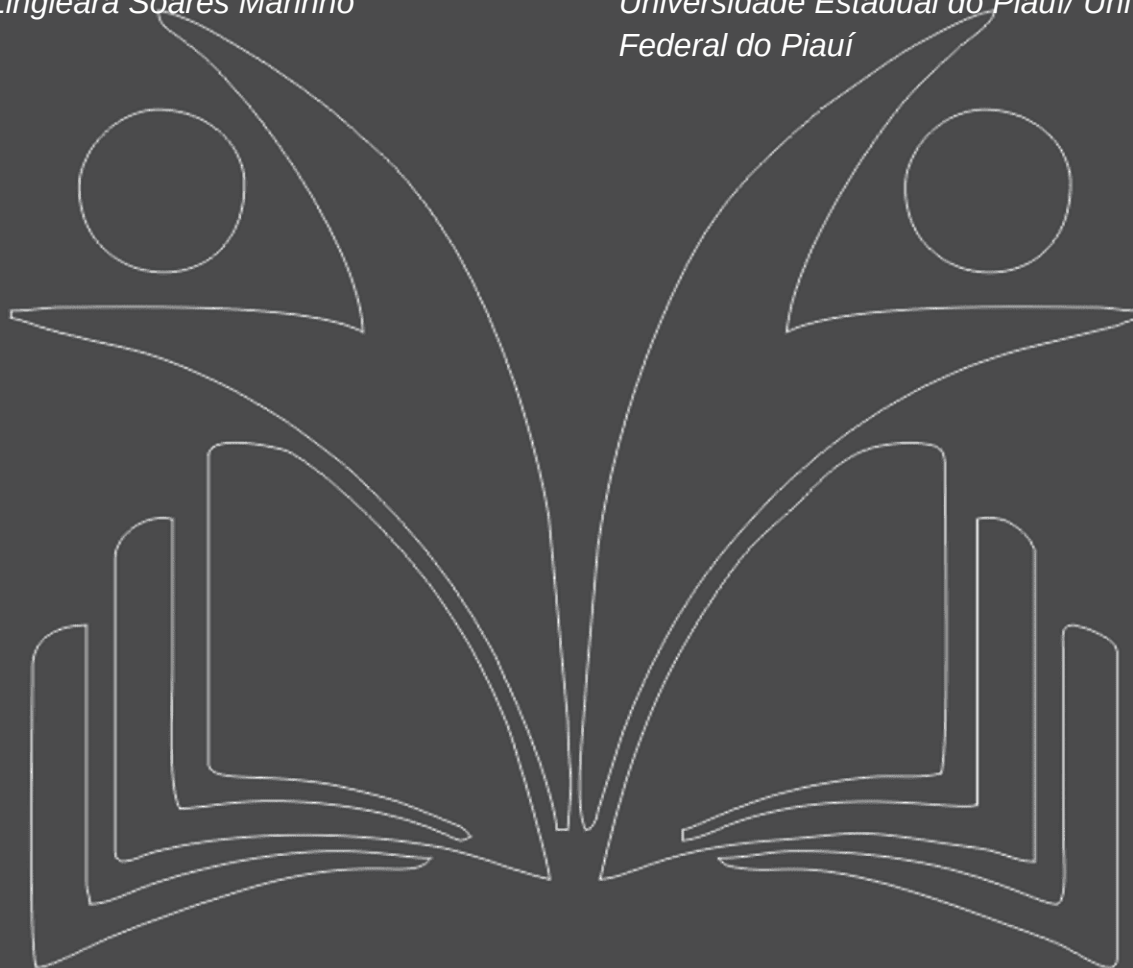
A GRIPE PNEUMÔNICA INVADE O PIAUÍ : A EPIDEMIA DE GRIPE ESPANHOLA (1918-1919)

Denise Soares e Silva

Universidade Estadual do Piauí

Joseanne Zingleara Soares Marinho

*Universidade Estadual do Piauí/ Universidade
Federal do Piauí*



Resumo: o objetivo do trabalho é analisar as instituições de saúde que atuaram no combate à epidemia de gripe espanhola no estado do Piauí, como também o contexto histórico da epidemia e as condições de saúde no estado. Nos primeiros anos do século XX, uma diversidade de doenças atingia o Piauí e influenciava de maneira negativa o cotidiano da sociedade local. Nesse período, a capital, Teresina, não contava com um sistema de saúde pública, a caridade e a filantropia eram as principais responsáveis por prestar serviços de saúde à cidade. As fontes primárias que foram analisadas consistem no relatório governamental de 1919, além de jornais, revistas e almanaques referentes aos anos de 1918 e 1919. Para embasar a discussão proposta, foram utilizados autores como Antônio Melo Filho (2000), Joseanne Marinho (2018), Gisele Sanglard (2008) e Lilia Schwarcz (2020). A enfermidade adentrou o Piauí no fim do ano de 1918, alastrou-se rapidamente pelo território, e trouxe perturbação e sofrimento para a população. Dois hospitais provisórios foram criados para atender aos doentes em Teresina, sendo que um localizava-se na Praça Saraiva e o outro ficava na estrada do “Poremquanto”. O Hospital de Santa Casa de Teresina também teve papel no combate à epidemia, a farmácia dessa instituição forneceu medicamentos aos enfermos indigentes, além de, aviar receitas para os hospitais da Praça Saraiva e da estrada de “Poremquanto”.

Palavras-Chave: história da saúde e das doenças; epidemia; gripe espanhola.

INTRODUÇÃO

Entre os séculos XX e XXI, passou-se a ter um maior entendimento a respeito da profilaxia de diversas doenças, da importância da vacinação e acessibilidade a médicos e tratamentos para enfermidades. Houve mudanças significativas em relação às doenças na sociedade atual, isso se deve principalmente ao aprimoramento da medicina, medidas educativas, avanços tecnológicos e desenvolvimento na infraestrutura da saúde pública do país.

No início dos novecentos, as mais diversas moléstias grassavam pelo Brasil, espalhando-se rapidamente. O adoecimento e a sociedade tinham uma estreita relação nesse período devido à falta de assistência médica, ausência de saneamento básico e condições inadequadas de higiene. As doenças, em especial as epidemias, passavam de uma cidade para outra, pondo em risco não apenas os sertões, mas também a Capital Federal. A falta de informações sobre medidas preventivas facilitava a disseminação de doenças infecciosas.

Entendemos que, na Primeira República, a Constituição não deixava claro quais eram as obrigações do Governo Central, Estados e Municípios quanto aos referidos “socorros públicos”, dificultando a definição de responsabilidade da assistência de saúde. Dessa forma, cabia aos estados e os municípios conduzirem a saúde a sua maneira, de acordo com os recursos que dispunham.

Nesse contexto, o Piauí passou por uma série de mudanças e desafios. O estado lidava com a falta de saneamento básico, falta de infraestrutura para coleta de lixo, abastecimento de água, tratamento de esgoto e energia elétrica. Além de não contar com políticas de saúde estabelecidas, já que a assistência nessa área não era de responsabilidade governamental. Nos primeiros anos da República, o Piauí era predominantemente rural, e, embora sua modernização fosse ansiada pela elite local, sua urbanização aconteceu de forma lenta.¹ No que se refere à saúde pública, em Teresina, a preocupação era apenas em melhorar a urbe, privilegiando os aspectos físicos da cidade e priorizando a higiene pública, além de agir em episódios de crises epidêmicas.

Ao analisarmos a epidemia de gripe espanhola, podemos entender a configuração da assistência à saúde no período da Primeira República. Além de entendermos aspectos, como as políticas públicas utilizadas, o alcance dos serviços de saúde e as condições sanitárias do período. Assim, temos uma ampla perspectiva sobre os efeitos da *influenza* espanhola no Piauí, ponderando a respeito não apenas de questões específicas da região, mas também da conjuntura da assistência de saúde junto ao governo central.

A SAÚDE PÚBLICA PIAUIENSE NO PERÍODO REPUBLICANO

Durante o período republicano, havia um intenso desejo por parte dos líderes políticos e da população, em especial a elite, para que o estado se desenvolvesse. No início do século XX, embora houvesse fortes campanhas em prol da modernização da capital, Teresina ainda era uma cidade provinciana e campestre. Contudo, eram muitas as dificuldades de infraestrutura no período.²

Na primeira década do século XX, em Teresina, havia ausência total de calçamento, transporte público, abastecimento de água, luz elétrica, telefone, entre outros. As medidas para a modernização do estado, embora muito requisitadas, não passavam de projetos. Muitas dessas solicitações estavam relacionadas à melhoria da higiene e salubridade, que visavam melhorar a qualidade de vida da população e tornar a urbe um ambiente mais saudável.

Outro problema existente na capital era a maneira como a população realizava a lavagem de roupas, a atividade era realizada próxima a uma área onde a água utilizada para consumo era coletada. Isso resultava na contaminação da água que era consumida pela população, principalmente porque nas roupas lavadas estavam incluídas roupas do hospital militar. A venda de carne também representava um problema. Mesmo que a intendência municipal determinasse que a comercialização de carne fosse realizada apenas às quintas-feiras, especuladores vendiam a carne a céu aberto sem os cuidados de higiene e armazenamento. A comercialização era feita de modo precário, pois não ocorria o controle necessário sobre as condições sanitárias do produto, pondo em risco seus consumidores.³

Em parte, esses problemas se deviam a delicada situação financeira do Estado, que tinham direta relação com a precariedade da saúde pública piauiense. A maior parte do estado não contava com nenhuma forma de assistência, na grande maioria das vezes o poder público agia apenas de forma emergencial em situações de surtos epidêmicos. Faltavam recursos para investir em melhorias na saúde, mas também havia uma má organização administrativa. Mesmo quando ocorriam melhorias na situação econômica, as determinações federais relacionadas à questão de saúde, não aparentavam ser prioridade para os investimentos públicos.⁴

Além disso, a assistência à saúde era pautada na medicina social, a partir dessa abordagem percebemos que as condições do ambiente urbano estavam diretamente ligadas as condições de saúde:

Não obstante, em que consiste esta Medicina Social que tem como referência o desdobramento da evolução urbana? Os seus pressupostos de ação têm como base três objetivos: o primeiro consiste em analisar os lugares de acúmulo e amontoamentos, esses lugares podem causar fenômenos epidêmicos ou endêmicos. Há, com isto, uma preocupação com a proximidade dos cemitérios em relação às cidades, por isso mesmo são afastados dos centros urbanos. Os mortos, enterrados, são colocados de forma enfileirada, disciplinadamente, para se ter um controle de como morrem as pessoas e de que molestia. Outro objetivo é o das distribuições e seqüências, principalmente em relação à localização das fontes d'água para o consumo humano e das águas servidas. Acreditava-se que o ar vinculava miasmas, colocando-o como um fator patogênico. Assim, surge a necessidade de abrirem-se longas avenidas, criando jardins públicos, destruindo ou impedindo a construção de casas que obstruíssem a circulação do ar. A água com suas correntes deviam lavar a cidade dos miasmas.⁵

As ações da medicina social urbana tinham o objetivo de entender como condições de moradia, meio ambiente, poluição, dentre outros, poderim afetar a saúde dos indivíduos. Entretanto, essas medidas não estavam voltadas para as pessoas, mas sim para o ambiente. A saúde publica preocupava-se em analisar os lugares de grandes aglomerações, pois eram ambientes considerados insalubres e potencialmente perigosos para o meio urbano, por acreditar que esses locais eram capazes de desencadear epidemias e endemias.

Havia também a preocupação em relação à localização dos cemitérios, que deveriam ser afastados das cidades. As localizações das fontes eram de suma importância para garantir a qualidade da água para consumo, levando em consideração que água era tida como um agente purificador da urbe. Para evitar os miasmas, eram necessárias que as avenidas e jardins fossem amplos para uma melhor circulação do ar.

A partir disso, entendemos que a medicina tratava do meio de existência e não o indivíduo, isso resultava em uma desigualdade de acesso à assistência médica. Pois os custos dos medicamentos eram excessivamente altos e a ausência de locais adequados para o tratamento de doenças fazia com que as pessoas buscassem formas alternativas de cura. Com isso, restava para a população procurar a cura de suas doenças por intermédio de curandeiros e homeopatas. Nesse período, a ampla aceitação desses praticantes de cura se devia a diversas razões: a carência de profissionais qualificados, pois havia poucas instituições de ensino superior voltadas para a formação de profissionais da saúde; a dificuldade de acesso a essas instituições ensino; além da ausência de políticas públicas que permitissem à população se beneficiar da assistência médica.

A parcela mais vulnerável da população utilizava os conhecimentos da medicina popular.⁶ Havia também a crença que as doenças possuíam origem espiritual. Muitas vezes as práticas de cura não

diplomadas com os recursos da flora e fauna locais, representavam as únicas possibilidades de terapêutica ao dispor da população. Observa-se que “[...] as rezas, crendices e abuzões, têm grande voga pelo prestígio que lhes empresta o maravilhoso.”⁷ Assim, as pessoas acreditavam que curandeiros e boticários podiam interferir em relação às forças sobrenaturais que originavam a doença, sendo que os médicos eram solicitados apenas quando as doenças se agravavam.⁸

No contexto em que as atenções estavam voltadas para as populações sertanejas, os higienistas Belizário Penna e Arthur Neiva apontaram a pouca variedade medicamentosa com os quais os habitantes do campo poderiam contar:

Pela exposição que abaixo daremos, ver-se-á a pobreza do arsenal terapeutico de que podem lançar mão, aliás, quasi sempre, sem o menor resultado. Os produtos provenientes da flora, são empregados conforme as localidades, para debelar males de natureza completamente diferentes e isto, já é uma prova do pequeno ou nenhum valor como meio medicamentoso. [...] Os produtos extraídos da fauna são em muito menor numero e não possuem tanto credito; as rezas, crendices e abuzões, têm grande voga pelo prestígio que lhes empresta o maravilhoso. O “*mão olhado*”, em todo o Brazil Central, possui ainda todo o seu misterioso poderío e individuos ha, possuidores de tal fama pernicioso que “*até o falar ofende*”. São *jetattori*, cuja presença ou fala, são suficientes para aniquilar a melhor terapeutica local em prejuizo do enfermo, cuja a morte lhes é atribuída.⁹

As terapêuticas utilizadas pelos sertanejos eram limitadas e pouco eficazes. Existiam localidades onde não havia a presença de médico ou farmacêutico; por isso, não apenas no Piauí, mas em todo Brasil as plantas eram amplamente utilizadas no tratamento das doenças. Tanto que, mesmo nas cidades brasileiras mais urbanizadas, havia a dependência das terapias naturais. “Na São Paulo do início do século XX, o uso de vegetais para preparar medicamentos caseiros, tanto quanto a consulta aos dicionários de medicina doméstica, eram procedimentos corriqueiros”.¹⁰

As moléstias epidêmicas eram recorrentes não somente no cotidiano da capital, Teresina, mas também do interior do Piauí.¹³ As condições precárias de higiene, a falta de acesso a cuidados de saúde adequados, o excesso de trabalho, além da alimentação em quantidade insuficiente e pobre em nutrientes, eram condições desfavoráveis que contribuíam para a péssima condição da saúde pública piauiense.

AS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE ATUANTES DURANTE A EPIDEMIA DE GRIPE ESPANHOLA

As Santas Casas de Misericórdia foram instituições caritativas e filantrópicas com práticas assistencialistas às camadas sociais pobres, possuindo caráter religioso herdado das antigas irmandades e confrarias dos séculos XII e XIII, que acabaram por substituir os mosteiros na função da

caridade. Eram responsáveis pela organização e/ou administração de hospitais, asilos para órfãos, recolhimento para mulheres e mendigos, bem como pelos cemitérios. Para a manutenção do seu funcionamento as instituições recebiam doações particulares de pessoas que tinham posição de influência econômica-social e subsídios do Estado .¹²

Pode-se caracterizar a filantropia como a laicização da caridade cristã. Nesse contexto, ajudar ao próximo transcende a característica religiosa e assume a vertente de virtude social. Enquanto a caridade assume a postura de renúncia da vaidade e tem o anonimato como sua maior característica, a filantropia se utiliza da publicidade para dar visibilidade às suas obras.¹³ Essa instituição tinha importante papel na assistência à saúde do estado, garantindo assistência médica à população miserável. O hospital realizava trabalhos comunitários e benevolentes desvinculados da responsabilidade do poder público. Desse modo, por meio da caridade; o hospital promovia o acesso à saúde, e tinha o intuito de aliviar o sofrimento da população desvalida¹⁴.

As más condições de higiene favoreciam o risco de infecções, o que deixava aos doentes receosos em buscar auxílio nesses locais. O mau funcionamento dos hospitais públicos colocava em risco os pacientes com maior vulnerabilidade social. Essa realidade evidenciava a deficiência dos serviços de saúde brasileiro da época:

Santa Casa de Misericórdia atuou durante a maior parte de sua existência oferecendo assistência médica de forma paupérrima à população pobre teresinense. Com base nas pesquisas realizadas neste trabalho, percebemos que a instituição era mantida sobre o discurso da —caridade pública||, o qual enfatizava os serviços da casa de saúde como um trabalho humanitário, não como um bem público ou uma responsabilidade do Estado, mas como um ato benevolente prestado aos —desprovidos de sorte.¹⁵

O principal objetivo da instituição era aliviar o sofrimento dos doentes, por meio de acolhimento, hospedagem, além de prestar auxílio emocional e religioso. Entretanto, a instituição funcionava de maneira precária, a receita do qual a Santa Casa dispunha quase sempre era insuficiente para manter um bom funcionamento o que resultava em condições precárias de higiene e infraestrutura.

No final do ano de 1918 a gripe espanhola aportou no Piauí, atingindo todos os municípios do Estado. “Rapidamente a moléstia se alastrou por quasi todo o território piauiense, com certa virulencia e intensidade, em alguns pontos e benignamente em outros.”¹⁶ Observamos que a agilidade de propagação da doença no estado revelou deficiências na administração de saúde pública, a ausência de procedimentos profiláticos contra a gripe e a falta de recursos para o amparo da população durante a epidemia.

O Hospital de Santa Casa de Teresina também teve papel no combate à epidemia. Segundo o então governador, Eurípedes de Aguiar, a farmácia do hospital, convenientemente montada e suprida, forneceu medicamentos aos enfermos indigentes, além de aviar receitas para os hospitais da Praça Saraiva e da estrada de “Poremquanto”. A farmácia da instituição ainda aviava o receituário do Asilo de Alienados e da Cadeia Pública.¹⁷

Dois hospitais provisórios foram criados para atender aos doentes em Teresina. Um localizava-se na Praça Saraiva e o outro ficava na estrada do “Poremquanto”. Ambos os hospitais se localizavam em áreas centrais da cidade. Acreditamos que, para além da facilidade de acesso e melhor infraestrutura, essas localidades foram escolhidas porque eram áreas do centro da cidade, onde moravam as elites. Essa medida favoreceu para que houvessem desigualdades de acesso aos serviços de saúde durante a epidemia, visto que os habitantes dos subúrbios teriam que se deslocar de longas distâncias para conseguir algum auxílio:

O Sr. Eurípedes de Aguiar não providenciou para que a epidemia da gripe não invadisse a capital. Fez pilherias, fez trocadilhos na reunião dos médicos em casa do Diretor de Hygiene, foi passear em sua fazenda [...] Depois que os primeiros casos apareceram na cidade, foi que se alugou uma casa no Poremquanto, mas para lá não se mandou nada [...] os doentes deitavam-se no chão!¹⁸

O Hospital de “Poremquanto” foi alvo de críticas da imprensa oposicionista, os redatores denunciavam que o aparelhamento existente no hospital era insuficiente para tratar os doentes, e afirmavam, ainda, que nem mesmo camas haviam no local e que os pacientes ficavam deitados no chão. A notícia objetivava desacreditar o poder público, acusando o governador de negligenciar a epidemia.¹⁹

Entretanto, o discurso oficial buscava apresentar uma gestão eficiente que fez, dentro das possibilidades, um bom gerenciamento da crise. Eurípedes de Aguiar tinha o intuito de demonstrar o seu comprometimento com a saúde da população, e, ainda mais, que sua atuação ocorreu de forma cooperativa com a Diretoria da Saúde Pública, resultando em um eficiente gerenciamento da crise.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que, durante a Primeira República, o estado do Piauí possuía uma estrutura de assistência à saúde deficitária. Prevalcia a falta de higiene e de aparelhamento para prevenir e combater a propagação de doenças e epidemias. A maior parte do território piauiense não contava com nenhuma forma de assistência, na grande maioria das vezes o Estado agia apenas de forma emergencial em situações de surtos epidêmicos.

Nesse contexto, a Santa Casa de Misericórdia cumpria um importante papel na assistência à saúde piauiense, mesmo funcionando de maneira precária. Essa instituição aliviava o sofrimento dos doentes, por meio de acolhimento, hospedagem, além de prestar auxílio emocional e religioso. Durante a epidemia de *influenza* espanhola, cumpriu o importante papel de fornecer medicamentos as pessoas mais vulneráveis socialmente.

O poder público agiu criando dois hospitais provisórios para atender aos doentes em Teresina. Mesmo que o discurso oficial do governo visasse apresentar uma gestão eficiente que agia de maneira assertiva. O Hospital de “Poremquanto” era apontado pela imprensa como um local inapropriado para o tratamento dos doentes. O governador foi acusado de fazer piadas a respeito da doença e manter uma postura inadequada, mostrando falta de comprometimento diante da gravidade da epidemia. Os jornais apontavam a ausência de planejamento da gestão vigente para evitar que a gripe atingisse Teresina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹⁰BERTUCCI, Liane Maria. Conhecimento popular e saber científico. Caminhos da cura no início do século XX. In: XXII Simpósio Nacional de História, 2003, João Pessoa. [Anais]. João Pessoa: ANPUH, 2003, p. 2. Disponível em: <https://abre.ai/jMJ8>. Acesso em: 2 abr. 2024.

^{5,11}FILHO, Antônio Melo. *Teresina: A condição da saúde pública na Primeira República (1889-1930)*. Orientador: Prof. Dr. Marc Jay Hoffnagel. 183 f. Dissertação (Mestrado em História) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.

¹²FRANCO, Renato J. O modelo luso de assistência e a dinâmica das Santas Casas de Misericórdia na América portuguesa. *Estud. Hist.*, v. 27, n. 53, p. 5-25, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-21862014000100001>>. Acesso em: 03 abr. 2024.

⁴MARINHO, Joseanne Zingleara Soares. *“Manter Sadia a Criança Sã”*: as políticas públicas de saúde materno-infantil no Piauí de 1930 a 1945. São Paulo: Paco, 2018.

⁸MELLO, Alex Oestreich de *et al.* O Discurso Sanitarista Como Discurso Político e Ideológico na República Velha. *Revista Historiador*, [s. l.], n. 3, 2020. Disponível em: <https://revistahistoriador.com.br/index.php/principal/article/view/73>. Acesso em: 1 abr. 2024.

³MELO FILHO, Antônio. *Teresina: A condição da saúde pública na Primeira República (1889-1930)*. Orientador: Prof. Dr. Marc Jay Hoffnagel. 183 f. Dissertação (Mestrado em História) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000, p. 68- 69.

⁶NERY, Ana Karoline de Freitas; CARDOSO, Elizangela Barbosa. O Impaludismo/ Malária no Piauí: medidas profiláticas e ações terapêuticas para o tratamento entre a segunda metade do século XIX e primeira metade do século XX. *Ponta de Lança: Revista Eletrônica de História, Memória & Cultura*, São Cristóvão, v. 15, n. 29, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufs.br/pontadelanca/article/view/16655/12439>. Acesso em: 2 abr. 2024.

^{1,2}QUEIROZ, Teresinha de Jesus Mesquita. *Os literatos e a República*: Clodoaldo Freitas, Higino Cunha e as tiranias do tempo. Teresina: Fundação Cultural Monsenhor Chaves, 1994.

¹³SANGLARD, Gisele. A primeira república e a constituição de uma rede hospitalar no Distrito Federal. In: Porto, Ângela de Araújo *et al.* (orgs.). *História da saúde no Rio de Janeiro*: instituições e patrimônio arquitetônico (1808-1958) [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/7f83x/epub/porto-9788575415993.epub>. Acesso em: 3 abr. 2024.

SANGLARD, Gisele. Filantropia e assistencialismo no Brasil. *História, Ciências, Saúde*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/rdbP5mhhXvJ8cZCrDMzvSLf/>. Acesso em: 2 abr. 2024.

^{14,15}SILVA, Rafaela Martins. *As Faces da Misericórdia: A Santa Casa de Teresina na assistência pública (1889-1930)*. Orientador: Prof. Dr. Francisco Alcides do Nascimento. 2016. 149 f. Dissertação (Mestrado em História) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

REFERÊNCIAS DE FONTES PRIMÁRIAS

^{17,18}A gripe no Piauí. *Jornal de Notícias*, Teresina, ano 2, n. 83, p. 2, 26 fev. 1919.

^{7,9}PENNA, Belisário; NEIVA, Arthur. *Viajem científica pelo norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de norte a sul de Goiás*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 8, n. 3, 1916.

¹⁶PIAUHY. Governo 1916-1920. *Mensagem apresentada à Câmara Legislativa pelo Exm. Sr, Governador do Estado Euripedes Clementino de Aguiar*. Theresina: Typ. do Piauhy, 1919.

Capítulo 5



10.37423/240709171

O USO DA IMUNOFLUORESCÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DAS PATOLOGIAS BUCAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Tyara Dwan Silva Leal Da Silva

UNICEUMA

Eduardo Coelho Ferreira

UNICEUMA

Caio Fernando Carneiro Amorim de Sousa

UNDB - Unidade de Ensino Superior Dom
Bosco

Paulo Henrique dos Santos Falcão

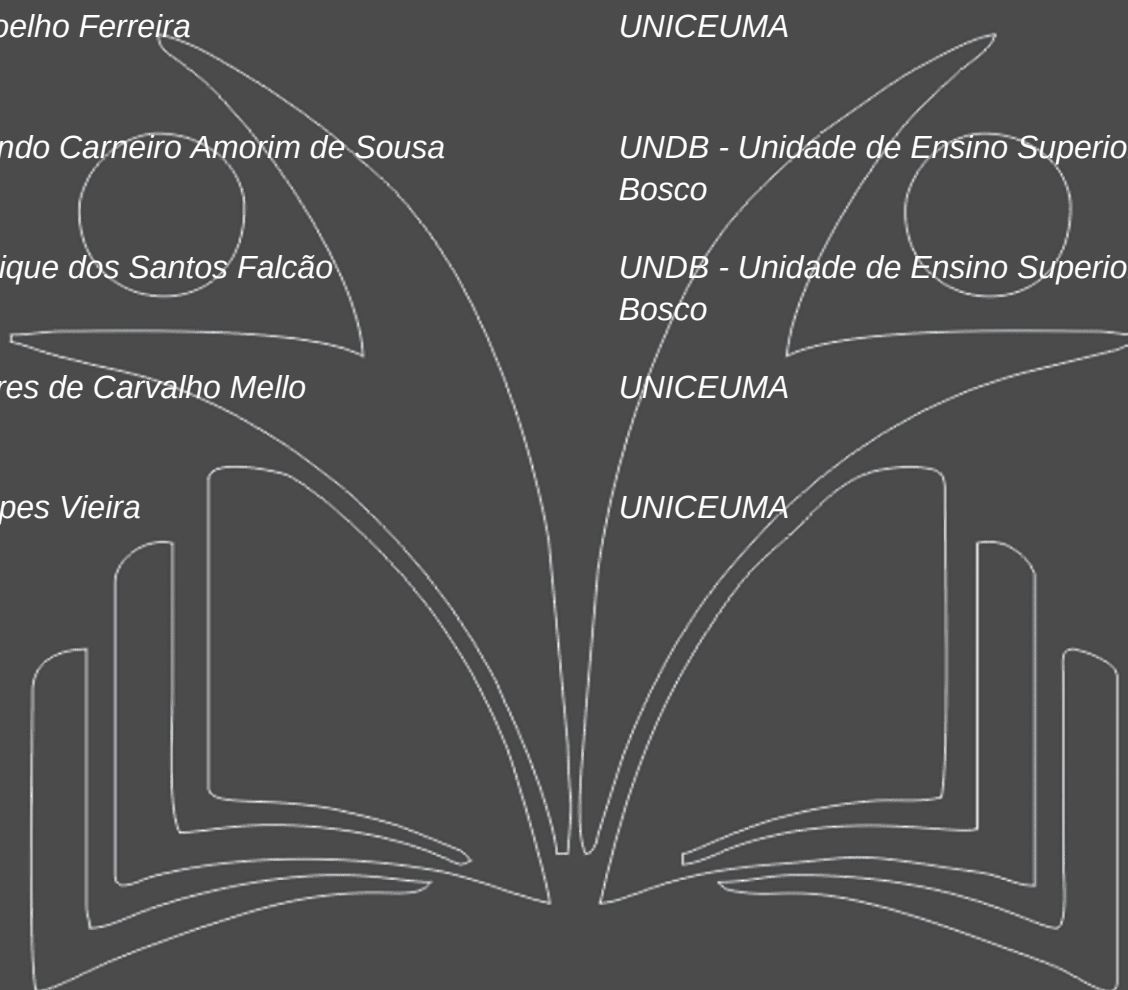
UNDB - Unidade de Ensino Superior Dom
Bosco

Clarinda Pires de Carvalho Mello

UNICEUMA

Clarissa Lopes Vieira

UNICEUMA



Resumo:

Introdução: No exame clínico odontológico é de comum ocorrência o cirurgião-dentista encontrar patologias que precisam da realização de exames complementares para obtenção do diagnóstico correto. Nesse cenário, a Imunofluorescência se destaca como um exame auxiliar quando o histopatológico não é conclusivo para o fechamento do diagnóstico.

Objetivo: realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o uso do exame de imunofluorescência no diagnóstico das patologias bucais, considerando suas vantagens e limitações como exame laboratorial.

Materiais e métodos: a busca foi realizada no período de agosto a outubro de 2018 nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo, selecionando apenas artigos de relatos de casos publicados nos últimos 10 anos. Como estratégia de busca usou-se os descritores “imunofluorescência”, “patologia bucal” e “pênfigo”, bem como suas respectivas versões nos idiomas inglês e espanhol.

Resultados: foram obtidos um total de 43 artigos e, após a análise dos critérios de elegibilidade, resultou em dois artigos originais, que foram analisados considerando as variáveis o tipo de exame (imunofluorescência direta ou indireta) e o tipo de patologia.

Conclusão: o exame de imunofluorescência é essencial quando não é conclusivo o exame clínico e histopatológico das patologias bucais, sendo assim, considerado um exame de diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: “Imunofluorescência”; “Patologia bucal”; “Pênfigo”.

1 INTRODUÇÃO

Na clínica odontológica é de comum ocorrência o cirurgião-dentista se deparar com lesões bucais de diagnóstico duvidoso, sendo assim necessária a realização de exames complementares para obtenção do diagnóstico correto. Para a solicitação de um exame complementar, o profissional deve considerar as suas principais características, no que diz respeito em ser mais específico, sensível, justo e preciso. Dentre os exames complementares, a Imunofluorescência se destaca como um exame auxiliar quando o histopatológico não é conclusivo (MARCUCCI, 2014).

A imunofluorescência foi descoberta pelo médico patologista e imunologista americano, Albert Hewett Coons, que desenvolveu a técnica utilizando marcadores fluorescentes para identificação de anticorpos no ano de 1942. Esse método consiste na capacidade das moléculas de anticorpo se ligarem covalentemente a corantes sem perder a sua reatividade específica com o antígeno (AOKI et al., 2010).

Órgãos, tecidos e células especializadas fazem parte do sistema imune, que tem a função de defesa do organismo. Os anticorpos geralmente são proteínas produzidas por esse sistema com o intuito de preservar o indivíduo de agentes agressores. Entretanto, às vezes o próprio sistema ataca o organismo, desencadeando uma inflamação que pode lesar vários órgãos. Dessa forma, algumas patologias que acometem o sistema imune são chamadas de doenças autoimunes, como por exemplo o pênfigo (DE CARLI et al., 2011 Apud SCULLY, Crispian; CHALLACOMBE, 2002 e DARLING, Mark R.; DALEY, Tom 2005).

Na contemporaneidade observa-se a dificuldade no diagnóstico de algumas doenças devido à sobreposição de achados clínicos e histopatológicos entre vários grupos de patologias. As técnicas de imunofluorescência surgiram como uma ferramenta para o diagnóstico de doenças vesículo bolhosas autoimunes, como o lúpus eritematoso, o líquen plano e o eritema multiforme, que são de comum ocorrência na pele e na mucosa bucal na maioria dos pacientes. Nesse cenário, esse exame é considerado eficaz no auxílio do diagnóstico diferencial das dermatoses bolhosas autoimunes, desordens inflamatórias e suas implicações terapêuticas (AOKI et al. 2010 e ARBACHE, et al. 2014).

A imunofluorescência utiliza corantes chamados de fluorocromo, que pode ser a fluoresceína de coloração verde ou rodamina de coloração vermelha. A leitura do material da biópsia é realizada por meio de microscópio de fluorescência e a interpretação das reações do material com o corante se faz a partir da enumeração de três formas distintas de fluorescência: a específica (reação antígeno-

anticorpo), a não específica (coloração dos tecidos por corante livres) e autofluorescência (fluorescência natural dos tecidos) (AOKI et al., 2010).

Além disso, o exame pode ser classificado em imunofluorescência direta ou indireta, onde a primeira consiste na detecção de antígenos em amostras clínicas, com anticorpos marcados com fluorocromos que servem, por exemplo, para diferenciar o líquen plano oral de outras doenças da mucosa com componente inflamatório de interface, como o lúpus eritematoso (NICO et al., 2011). Já a indireta serve para o diagnóstico das doenças bolhosas autoimunes e para acompanhamento de anticorpos circulantes durante o tratamento (AOKI et al., 2010).

Com base nos achados, este estudo corresponde a uma revisão integrativa da literatura com intuito de verificar a utilização da imunofluorescência no diagnóstico das patologias bucais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

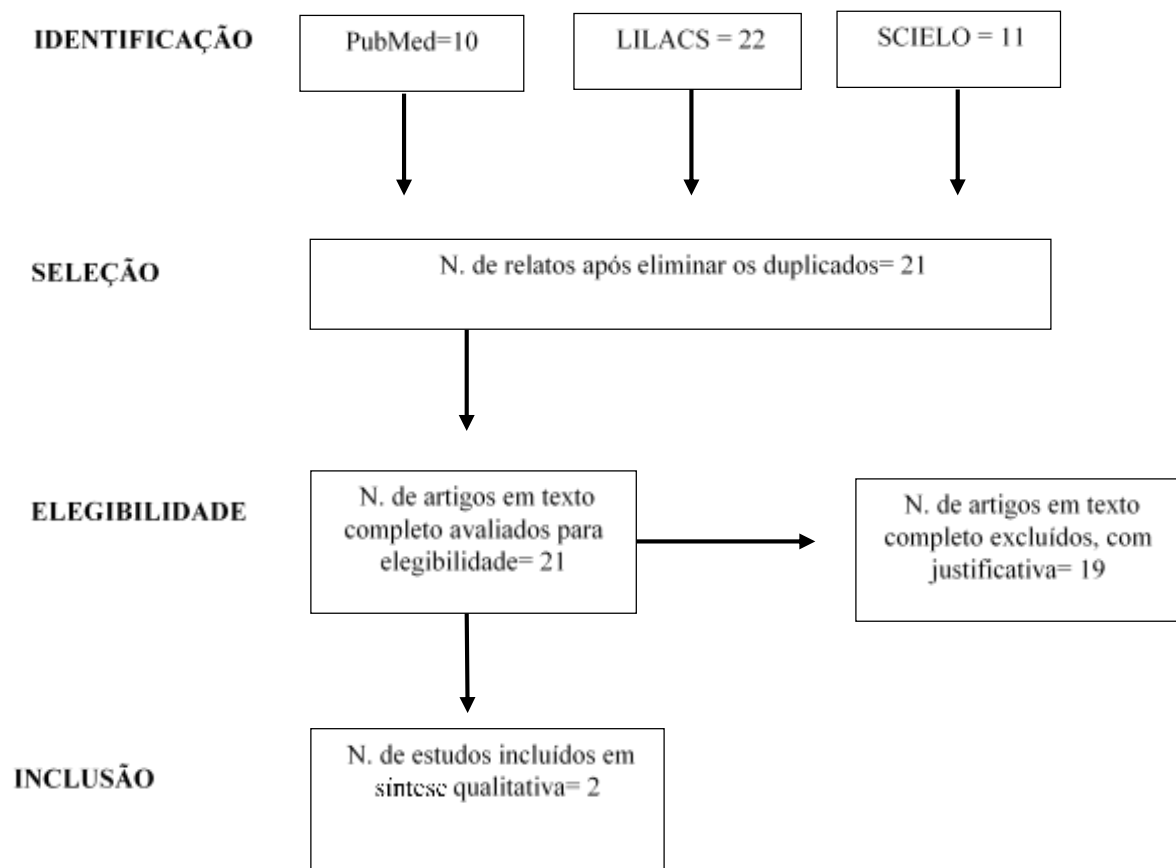
Este trabalho se caracteriza por se tratar de uma revisão de literatura do tipo integrativa, com a finalidade de expor um método laboratorial pouco utilizado no diagnóstico das patologias bucais, a imunofluorescência.

A busca dos estudos ocorreu no período de agosto a outubro de 2018, onde os critérios de inclusão das amostras usadas foram artigos em português, inglês e espanhol e publicados nos últimos dez anos, que apresentaram considerações sobre o diagnóstico das patologias bucais com o auxílio da imunofluorescência em relatos de caso. E nesse contexto, os artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, foram excluídos. Para obtenção dos dados aplicou-se como estratégia de busca os descritores “imunofluorescência”, “patologia bucal” e “pênfigo”.

Por meio das bases de dados PubMed (National Library of Medicine e National Institutes of Health), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), obteve o acesso aos artigos. Em seguida, os dados obtidos em cada artigo foram tabelados no Word, comparados entre todos os estudos encontrados, analisados criteriosamente quanto à eficácia e então discutidos no estudo.

3 RESULTADOS

A partir da busca realizada nas principais bases de dados, foram obtidos 43 artigos. Após considerar os critérios de eficácia e segurança, restaram apenas 2 artigos. O quadro 1 mostra os resultados do processo de busca da revisão.

**Quadro 1** – Processo de busca.

Fonte: Autor, 2018.

Todos os artigos incluídos na revisão integrativa eram estudos descritivos que abordaram ou utilizaram o exame de imunofluorescência. Foram excluídos 19 artigos com a justificativa de não serem relato de caso da Odontologia. As principais variáveis analisadas nos artigos foram: tipo de exame laboratorial (imunofluorescência direta e indireta) e tipo de patologia. As informações mais detalhadas dos resultados da pesquisa podem ser vistas na tabela 1:

PROCEDE- NCIA	TÍTULO DO ARTIGO	PAÍS	AUTORES	PERIÓDIC E (VOL. Nº. PÁG. ANO)	TIPO DE EXAME	TIPO DE PATOLOGIA	CONSIDERAÇÕES/RES ULTADOS
LILACS	Importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce do pênfigo vulgar	Brasil	Santos, T. D. S., Piva, M. R., Kumar, P. N., Martins Filho, P. R. S., Reinheimer, D. M., & Acevedo, C. R	RGO: Revista Gaúcha de Odontologia, v. 57, n. 3, 2009.	Imunofluorescência direta e indireta	Pênfigo vulgar	Atualmente o diagnóstico de pênfigo vulgar é confirmado por meio da realização de biópsia e do exame histopatológico. Caso não seja esclarecedor, pode ser realizado o exame da imunofluorescência, que revela anticorpos limitados à superfície intercelular do epitélio e de depósito intercelular de IgG. A importância do diagnóstico precoce realizado pelo cirurgião dentista e a urgência na intervenção medicamentosa, diminuem o sofrimento dos pacientes e a evolução para um quadro mais grave.
LILACS SCIELO	Pênfigo vulgar na cavidade bucal: relato de caso clínico	Brasil	Leite, D. D. F. C., Macedo, M. P., Simas, C. M. D. S., Souza, L. C. D., & Lopes, F. F.	RFO UPF, v. 20, n. 3, p. 367-371, 2015.	-	Pênfigo vulgar	No relato de caso apresentado, o paciente já possuía há um ano o diagnóstico de pênfigo vulgar. Observou-se o surgimento de bolhas antes das ulcerações presentes na cavidade bucal e na pele. Apesar de não citar o exame de Imunofluorescência para o diagnóstico da patologia os autores destacam que para o fechamento do diagnóstico é necessário o exame clínico, histopatológico e a técnica de anticorpos fluorescentes do tecido da biópsia.

Tabela 1 - Distribuição dos artigos incluídos na revisão, considerando as variáveis analisadas.

Fonte: Autor, 2018.

4 DISCUSSÃO

Com base nos resultados deste estudo referente ao exame de imunofluorescência, foi encontrado apenas dois artigos relacionados aos critérios de inclusão que corresponde a relato de caso que usaram ou abordaram o exame na Odontologia. Embora os artigos analisados não tenham descrito a utilização do exame no relato clínico, destacaram a sua importância para o diagnóstico principalmente na fase inicial da doença. No artigo de Santos et al. (2009), os autores afirmaram que, para a

confirmação do diagnóstico do pênfigo vulgar é necessário o exame histopatológico, porém caso não seja conclusivo pode-se solicitar o exame de imunofluorescência do material recolhido.

Por outro lado, no artigo de Leite et al. (2015), os autores não citaram se foi utilizado o exame de Imunofluorescência para o diagnóstico da patologia devido o paciente já obter o diagnóstico há um ano. Porém, foi destacado que é necessário o exame clínico, histopatológico e a técnica de anticorpos fluorescentes do tecido da biópsia para o fechamento do diagnóstico correto. Também observaram que as manifestações clínicas na forma de bolhas na mucosa bucal e na pele ocorrem por causa da reação dos autoanticorpos contra as desmogleínas 1 e 3 que são visualizados no exame de Imunofluorescência.

No caso do pênfigo vulgar, que é o mais comum, a imunofluorescência direta (IFD) auxilia nos resultados ao revelar imunoglobulinas G nos espaços intercelulares da epiderme do material biopsiado. Entretanto, no relato de caso apresentado por Santos et al. (2009), não foi usado o exame devido a doença já apresentar suas características clínicas e histopatológicas que definiam o diagnóstico. Por apresentar variados subtipos (vulgar, vegetante, foliáceo e eritematoso), o pênfigo na sua fase inicial quando as manifestações clínicas e histopatológicas não apresentam um padrão devem ser diagnosticados corretamente para obtenção de melhor prognóstico para o paciente. Sendo assim, é notória a importância desse exame pouco conhecido pelos cirurgiões-dentistas.

Apesar de não ter sido encontrado outros estudos de relato de caso que abordaram a imunofluorescência relacionada a outras patologias na Odontologia, Aoki et al. (2010), e Arbache et al. (2014), em seus trabalhos concordaram que, quando os achados clínicos e histopatológicos não são decisivos o exame de imunofluorescência direta ou indireta são importantes para o diagnóstico diferencial, principalmente quando relacionado às doenças bolhosas autoimunes, desordens inflamatórias e as suas implicações terapêuticas. Na pesquisa realizada por Costa et al. (2009), no caso das lesões bolhosas vesiculares, é comum apresentar problemas no diagnóstico, pois essas lesões se assemelham clinicamente, bem como durante o exame histológico de rotina, dificultando sua diferenciação. Nesse contexto, Canto et al (2010) também defendem que as patologias só poderão ser diagnosticadas clinicamente e por meio histopatológico caso apresentem padrões clássicos.

Arbache et al. (2014), abordaram em sua pesquisa sobre o teste da imunofluorescência no diagnóstico de doenças imunes vesiculares nos últimos 10 anos que o exame de imunofluorescência direta (IFD) funciona para detectar autoanticorpos ligados a tecidos e é realizada na pele perilesional ou membranas mucosas. Nesse contexto Aoki et al. (2010), enfatizaram que dependendo do tipo de

patologia e do seu tempo de evolução deverá ser selecionado o melhor local para realização da biópsia para análise desse tipo de exame. Em termos gerais, deve ser feito uma biópsia sem traumatizar o tecido, com extensão adequada, bem como uma profundidade que represente epiderme e derme suficientes para análise. No relato de caso de Santos et al. (2009) realizou-se as biópsias incisoriais apenas para análise do exame histopatológico das áreas de mucosa jugal e retromolar para confirmação do diagnóstico.

Por outro lado, Nico et al. (2011) afirmaram que, quando relacionado a líquen plano oral, a sua diferenciação com outras doenças de mucosa com componente inflamatório de interface (lúpus eritematoso, eritema polimorfo e erupções medicamentosas) pode ser feita pela biópsia perilesional através da imunofluorescência direta. Para Buajeeb et al. (2015), o líquen plano oral (LPO), quando não são visíveis nos exames tradicionais, a imunofluorescência direta (IFD) se torna uma técnica de investigação vantajosa nos casos em que precisa diferenciar entre lesões similares e para confirmação do diagnóstico.

Canto et al. (2010), demonstraram que a sensibilidade da imunofluorescência direta em paciente com LPO foi constatada positiva em 65,8% dos casos observados, porém isso vai depender da doença a ser analisada. Nesse caso, destacou as regiões intraorais que apresentam maior sensibilidade a imunofluorescência direta que são: assoalho bucal, mucosa labial superior, palato duro e mucosa jugal. E as piores áreas para ser feito a análise desse exame são gengiva e dorso de língua.

Outra patologia que devido a existência de subtipos às vezes é necessária a solicitação do exame de imunofluorescência é o penfigóide (bolhoso e cicatricial). Quando relacionado ao penfigóide bolhoso, o exame apresenta depósitos de imunoglobulinas G e complemento na zona da membrana basal, com IgG em torno de 90 a 95% dos casos e C3 em 100% deles (CUNHA et al. 2009). Wilhelmsen et al. (2008) alegaram que a principal função da imunofluorescência direta nesse cenário é reconhecer anticorpos e outras proteínas inflamatórias na região lesada por alguma patologia e dessa forma afirmar ou eliminar a suspeita clínica do possível diagnóstico.

A imunofluorescência indireta (IFI) é mais uma técnica desse tipo de exame que pode auxiliar no diagnóstico nas dermatoses vesicobolhosas autoimunes, como também permite a avaliação de autoanticorpos circulantes (AOKI et al. 2010 e ARBACHE et al. 2014). Segundo De Carli et al. (2011) o método da imunofluorescência indireta tem sido usada também para avaliar a gravidade da doença, quando relacionada com a concentração de anticorpos circulantes e dessa forma podendo contribuir no esquema terapêutico. Santos et al. (2009) afirmam que a terapia apenas controla a doença, sendo

assim, importante o acompanhamento do paciente por vários anos. Portanto, o exame de imunofluorescência indireta tem ajudado também na detecção de autoanticorpos no acompanhamento da regressão da doença, no caso do pênfigo com o intuito de retirada da medicação antipênfigo.

Oliveira, et al. (2010) ressaltaram que na atualidade uma nova técnica da imunofluorescência chamada de imunomapeamento corresponde a um diagnóstico laboratorial de diferenciação mais preciso e semelhante a microscopia eletrônica. Esse tipo de exame possui a vantagem da execução e leitura mais simples e rápida, que identifica proteínas específicas e visualiza a clivagem como um todo, desse modo permite subclassificar a patologia estudada. Entretanto, neste estudo de revisão de literatura não foi encontrada relato de caso utilizando essa nova metodologia dentro da odontologia.

As patologias citadas neste trabalho em sua maioria podem ser observadas a sua sintomatologia primeiramente na cavidade oral. Portanto, o cirurgião-dentista tem a possibilidade de observar a doença no estágio inicial, o que facilita o seu diagnóstico precoce, tratamento menos invasivo e consequentemente aumenta a possibilidade de sobrevida do paciente. O exame de imunofluorescência nesse cenário possibilita o diagnóstico correto principalmente quando a fase preliminar da doença ainda não demonstra padrões comuns.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos estudos desta revisão integrativa, foi possível evidenciar que o exame de imunofluorescência é essencial quando não é conclusivo o exame clínico e histopatológico das patologias bucais, sendo assim considerado um exame de diagnóstico diferencial. Também foi constatado que esse exame tem a possibilidade de verificar a gravidade da patologia por meio da concentração de anticorpos circulantes, além de ser importante quando as manifestações orais ainda não apresentam padrões clássicos. Desse modo, é primordial que o cirurgião-dentista tenha conhecimento adequado frente às adversidades clínicas e das possíveis alternativas para a realização do diagnóstico mais preciso e suas prováveis implicações terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. AOKI, Valéria et al. Imunofluorescência direta e indireta. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 4, p. 490-500, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000400010>. Acesso em: 15/10/2018
2. ARBACHE, Samia Trigo et al. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 89, n. 6, p. 885-889, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000600885>. Acesso em: 15/10/2018
3. BUAJEEB, Waranun et al. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, v. 9, n. 8, p. ZC34, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576637/>>. Acesso em: 15/10/2018
4. CANTO, Alan Motta do et al. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 85, n. 5, p. 669-675, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500010>. Acesso em: 17/08/2018
5. COSTA, Lino João et al. Pacientes com Doenças Sistêmicas de Origem Auto-Imune/Dermatológicas-Incidência das Manifestações Bucais e Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 13, n. 3, p. 49-54, 2010. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/3488/4449>>. Acesso em: 15/10/2018
6. CUNHA, Paulo R.; BARRAVIERA, Silvia Regina Catharino Sartori. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, p. 111-122, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000200003>. Acesso em: 17/08/2018
7. DE CARLI, João Paulo et al. Pênfigo e suas variações. *Odonto*, v. 19, n. 38, p. 15-29. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-metodista/index.php/Odonto/article/view/2449/2424>>. Acesso em: 17/08/2018.
8. LEITE, Danielly de Fátima Castro et al. Pênfigo vulgar na cavidade bucal: relato de caso clínico. *RFO UPF*, v. 20, n. 3, p. 367-371, 2015. Disponível em: <Pênfigo vulgar na cavidade bucal: relato de caso clínico>. Acesso em: dia, mês, ano.
9. MARCUCCI, Gilberto. *Estomatologia: fundamentos da Odontologia*. 2º edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2014.
10. NICO, Marcello Menta Simonsen et al. Líquen plano oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 4, p. 633-643, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0365-05962011000400002>. Acesso em: 19/09/2018

11. OLIVEIRA, Zilda Najjar Prado de et al. Imunomapeamento nas epidermólises bolhosas hereditárias. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 6, p. 856-861, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000600012>. Acesso em: 20/08/2018
12. RIBEIRO, Bruna Brenha et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto*, v. 1, n. 1, p. 61-70, 2012. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-ims/index.php/Odonto/article/view/3044/2854>>. Acesso em: 19/09/2018.
13. SANTOS, Thiago de Santana et al. Importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce do pênfigo vulgar. *RG0: Revista Gaúcha de Odontologia*, v. 57, n. 3, 2009. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-527919>>. Acesso em: 17/09/2018
14. WILHELMOSEN, Niels Salles Willo et al. O papel da imunofluorescência direta na fisiopatologia e no diagnóstico diferencial da estomatite aftóide recorrente. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 74, n. 3, p. 331-336, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000300004>. Acesso em: 15/10/2018

Capítulo 6



10.37423/240709173

NOMOFOBIA NO AMBIENTE DE TRABALHO HOSPITALAR

Lívia de Moraes Ribeiro Meirelles

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Ana Clara Gonzaga Militão

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Ana Júlia Silva de Almeida

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Beatriz Oliveira de Paula

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Laura Loures Vilela

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Rebecca de Araujo Faria

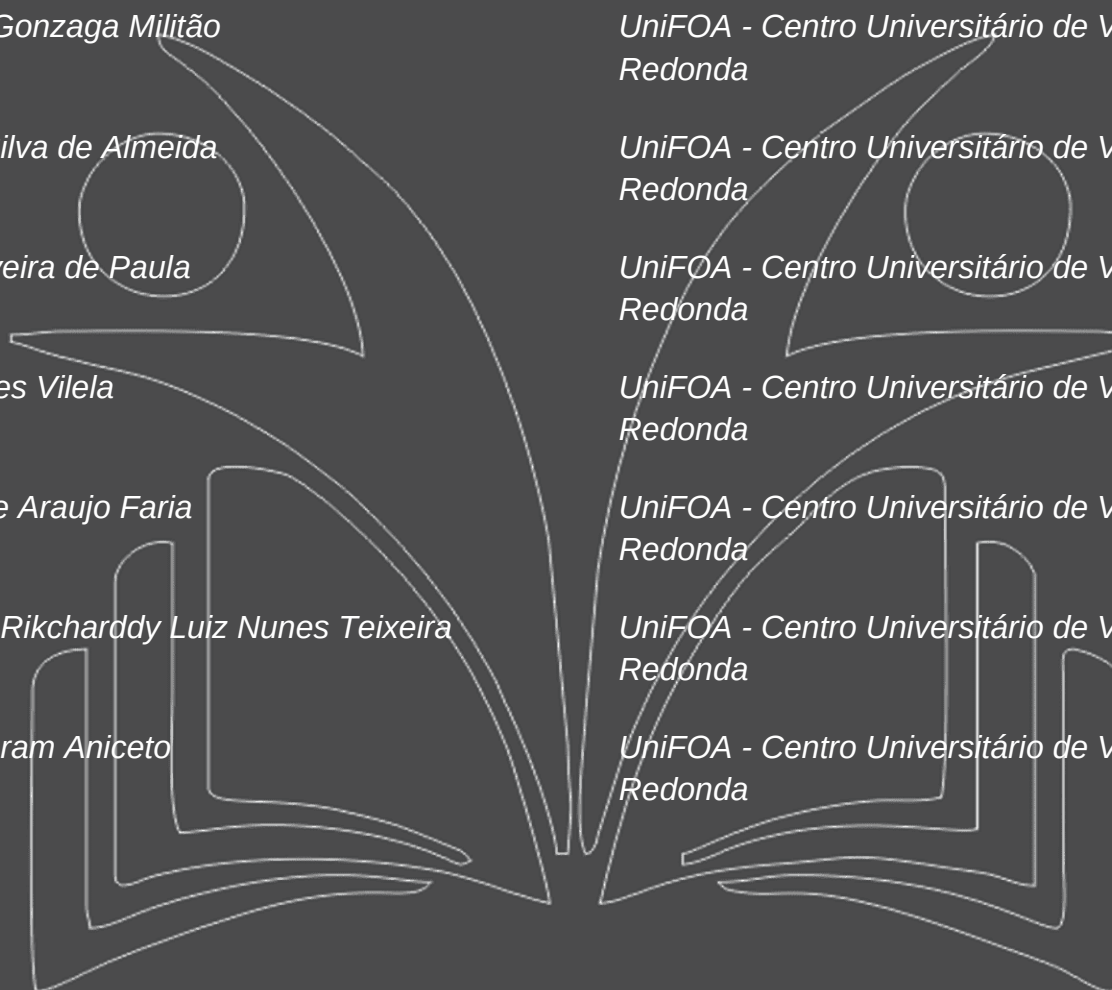
*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Welderson Rikcharddy Luiz Nunes Teixeira

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*

Samara Caram Aniceto

*UniFOA - Centro Universitário de Volta
Redonda*



INTRODUÇÃO

A nomofobia, ou o medo de ficar sem o celular, é um fenômeno que tem impactado significativamente o ambiente de trabalho nas últimas décadas. Com a proliferação dos smartphones, esses dispositivos se tornaram ferramentas onipresentes nos locais de trabalho, desempenhando papéis importantes, mas também desencadeando desafios relacionados à produtividade e ao bem-estar dos funcionários (Bhattacharya et al., 2019).

Uma das maneiras pelas quais a nomofobia afeta o trabalho é através das constantes distrações. Notificações de aplicativos de mídia social, e-mails pessoais e mensagens de texto competem pela atenção dos trabalhadores, interrompendo o foco nas tarefas profissionais. Isso pode resultar em uma redução da produtividade e na diminuição da qualidade do trabalho realizado (Kates; Wu; Corin, 2018).

Além disso, a nomofobia também pode prejudicar a saúde mental dos funcionários. A pressão constante para estar disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana, pode levar ao estresse e à ansiedade. A necessidade de responder imediatamente a mensagens de trabalho, mesmo fora do horário de expediente, pode criar um ambiente de trabalho tóxico que afeta o equilíbrio entre vida pessoal e profissional (Aguilera-Manrique et al., 2018).

Trazendo este conceito para a realidade médica, a utilização de smartphones se tornou uma ferramenta essencial para os profissionais de saúde, proporcionando acesso rápido a informações médicas, comunicação eficiente e até mesmo monitoramento de pacientes. No entanto, essa dependência pode levar a problemas no ambiente hospitalar (Marletta et al., 2021).

Os profissionais de saúde, ainda em ambiente universitário, iniciam seu processo de nomofobia, visto que, pela sobrecarga dos cursos da área da saúde, muitos desses indivíduos tendem a sofrer devido aos poucos momentos de lazer fora da universidade. Portanto, tendem a usar os recursos da tecnologia para tentar encontrar meios de se manterem sãos, utilizando-os para distração e para conversas com amigos. No entanto, muitas vezes, quando mal administrados, esses recursos tornam-se vícios (Vaz, 2021).

Na profissão médica, em especial, exige uma dedicação diária integral, o que faz com que esses profissionais dividam seus momentos rotineiros, em maior parte do tempo, com seus colegas de trabalho e pacientes. Dessa forma, passam a conviver cada vez menos com seus familiares e, por isso, a necessidade de buscar meios para se fazer presente no dia a dia familiar culmina no desenvolvimento

de problemas psicológicos, como ansiedade e depressão, mantendo um ciclo vicioso após sua formação, isto é, a dependência no aparelho celular pela necessidade de se manter conectado (Vitale et al., 2022).

Além disso, os médicos estão constantemente sob pressão para tomar decisões críticas e prestar cuidados de alta qualidade aos pacientes, o que pode levar a altos níveis de estresse. Entretanto, quando o celular se torna uma distração constante, a atenção do profissional pode ser desviada, comprometendo a segurança e a eficácia do atendimento. Há uma dificuldade latente em saber discernir e controlar o uso telefônico quanto ao que é necessário ou apenas lazer, como em jogos ou redes sociais, sobretudo o WhatsApp, que pode ser utilizado como meio de comunicação em prol do trabalho, por exemplo, para dividir informações com outros médicos. Isso pode ser positivo, mas apresenta vertentes negativas quando o usuário não delimita limites para o uso da plataforma, interferindo no ambiente de trabalho (Vaz, 2021).

A partir disso, é frequentemente observado que pacientes e colegas de serviço se sentem desconfortáveis com o nível de vício, sendo vistos como não prioritários pelo profissional em questão. Isso compromete sua imagem e, dessa forma, cria um estereótipo comportamental desagradável e negligente, ferindo os deveres do profissional e a qualidade do atendimento prestado (Reis; Portela, 2020).

Assim, de modo a conscientizar os profissionais e combater a nomofobia no ambiente hospitalar, é de suma importância sensibilizá-los sobre os riscos associados a eles e a seus pacientes em relação aos equipamentos, bem como os malefícios de seu uso excessivo e imprudente. Para mitigar esses problemas, é importante que os profissionais de saúde estabeleçam limites saudáveis no uso de dispositivos móveis, pratiquem a gestão do tempo e estejam cientes dos impactos da nomofobia em sua saúde mental e desempenho profissional.

Diante do exposto sobre a nomofobia e como esta influencia negativamente os processos de trabalho, o objetivo do trabalho foi propor a elaboração de um produto para conscientização deste problema.

MÉTODOS

Definiu-se como metodologia a ser utilizada uma série de sequências fotográficas, retratando cenários em que a ação médica é positiva, além de comparar contextos em que há nocividade evidente, mostrando o tratamento ideal e o não ideal.

Uma sequência fotográfica é uma série de imagens capturadas de forma contínua ou sequencial que, quando vistas juntas, contam uma história, representam uma ação ou documentam um processo. Geralmente, são organizadas de forma a criar uma narrativa visual, em que cada imagem na sequência contribui para um todo, produzindo uma narrativa coesa (Agra, 2016).

Foram produzidas e fotografadas “situações problema x situações ideais”. Nesse contexto, as situações problema foram retratadas por imagens que mostram um desafio, um obstáculo, uma situação negativa que possam gerar conflitos, dificuldades, adversidades ou qualquer situação que se apresente como desfavorável. Ao contrário, as situações ideais (favoráveis) apresentaram uma melhoria, uma solução, uma mudança ou um estado desejado, proporcionando um senso de conclusão e satisfação.

RESULTADO

O produto desenvolvido visa evidenciar as responsabilidades dos profissionais e reservar o uso do celular a momentos apropriados, zelando pelo bem-estar do paciente. Foram criadas variadas situações da rotina de um profissional da saúde que colocam em questão seu relacionamento com aqueles que dependem dele para sua melhora. Para isso, a sequência de fotos, quando somada, forma uma única cena que apresentará, de maneira lúdica e comparativa, as duas realidades, tornando mais convidativa a interpretação por parte desses especialistas.

Figura 1. Sequência 1



Fonte: autores

Na primeira sequência, uma médica é mostrada caminhando e utilizando o celular para tirar selfies e postar em suas redes sociais, enquanto pacientes aguardam atendimento ao fundo da imagem, sem que ela se importe com o bem-estar deles, adotando uma postura negligente.

Figura 2. Sequência 2



Fonte: autores

Na segunda sequência, a médica se comunica com o paciente e utiliza o celular como uma ferramenta para auxiliar em seu exame físico, fazendo uso do cronômetro para verificar a frequência cardíaca.

Figura 3. Sequência 3



Fonte: autores

Na terceira sequência, enquanto um paciente passa por uma cirurgia, a anestesista retratada aparece jogando um jogo no celular ao invés de realizar o monitoramento dos sinais vitais do paciente.

Figura 4. Sequência 4



Fonte: autores

Na quarta sequência, a anestesista aparece monitorando os sinais vitais de seu paciente pelo monitor e anotando os parâmetros em seu celular, para então realizar as condutas necessárias.

CONCLUSÃO

Em suma, a nomofobia no ambiente hospitalar representa um desafio significativo para a eficácia e a segurança dos cuidados de saúde.

Este estudo utilizou sequências fotográficas para ilustrar de maneira clara e visual os impactos negativos do uso excessivo de smartphones pelos profissionais de saúde, assim como as práticas ideais de integração tecnológica. Através das imagens contrastantes, é evidenciada a importância de uma utilização consciente e responsável desses dispositivos, a fim de manter a qualidade do atendimento e o bem-estar dos pacientes.

Portanto, é essencial que as instituições de saúde promovam a conscientização e a educação sobre os riscos associados à nomofobia, além de implementar políticas que limitem o uso de dispositivos móveis em áreas críticas. Somente assim será possível garantir que os profissionais de saúde possam desempenhar suas funções de maneira eficiente e segura, sem comprometer a saúde mental e a produtividade.

REFERÊNCIAS

- AGRA, SLL. A IMAGEM A SEGUIR: Um estudo sobre sequências fotográficas. 2016. Dissertação. Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal de Pernambuco. João Pessoa.
- AGUILERA-MANRIQUE, G. et al. The Relationship between Nomophobia and the Distraction Associated with Smartphone Use among Nursing Students in Their Clinical Practicum. PLoS ONE, v. 13, n. 8, e0202953, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0202953.
- BHATTACHARYA, S. et al. NOMOPHOBIA: NO MOBILE PHOne PhoBIA. J Family Med Prim Care, v. 8, n. 4, p. 1297-1300, 2019. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_71_19.
- KATES, AW.; WU, H.; CORYN, CL. The effects of mobile phone use on academic performance: a metaanalysis. Computers & Education, v. 127, p. 107–112, 2018. doi: 10.1016/j.compedu.2018.08.012.
- MARLETTA, G. et al. Nomophobia in healthcare: an observational study between nurses and students. Acta Biomed, v. 92, supplement 2: e2021031, 2021. doi: 10.23750/abm.v92iS2.11505.
- REIS, C.; PORTELA, I. Negligência grave: a falta da exacta diligência. Revista opinião jurídica, v. 18, n. 29, p. 285-317, 2020. doi: 10.12662/2447- 6641oj.v18i29.p285-317.2020.
- VAZ, TS. A dependência de smartphone em estudantes de medicina: uma revisão narrativa. 2021. Dissertação. UNIFENAS. Belo Horizonte.
- VITALE, E. et al. Anxiety, depression, body mass index, physical activity in nomophobic italian nurses: a chronic latent inflammation? Endocrine, metabolic & immune disorders-drug targets, v. 23, n. 11, p. 1421-1429, 2023. doi: 10.2174/1871530323666230310152747

Capítulo 7



10.37423/240709191

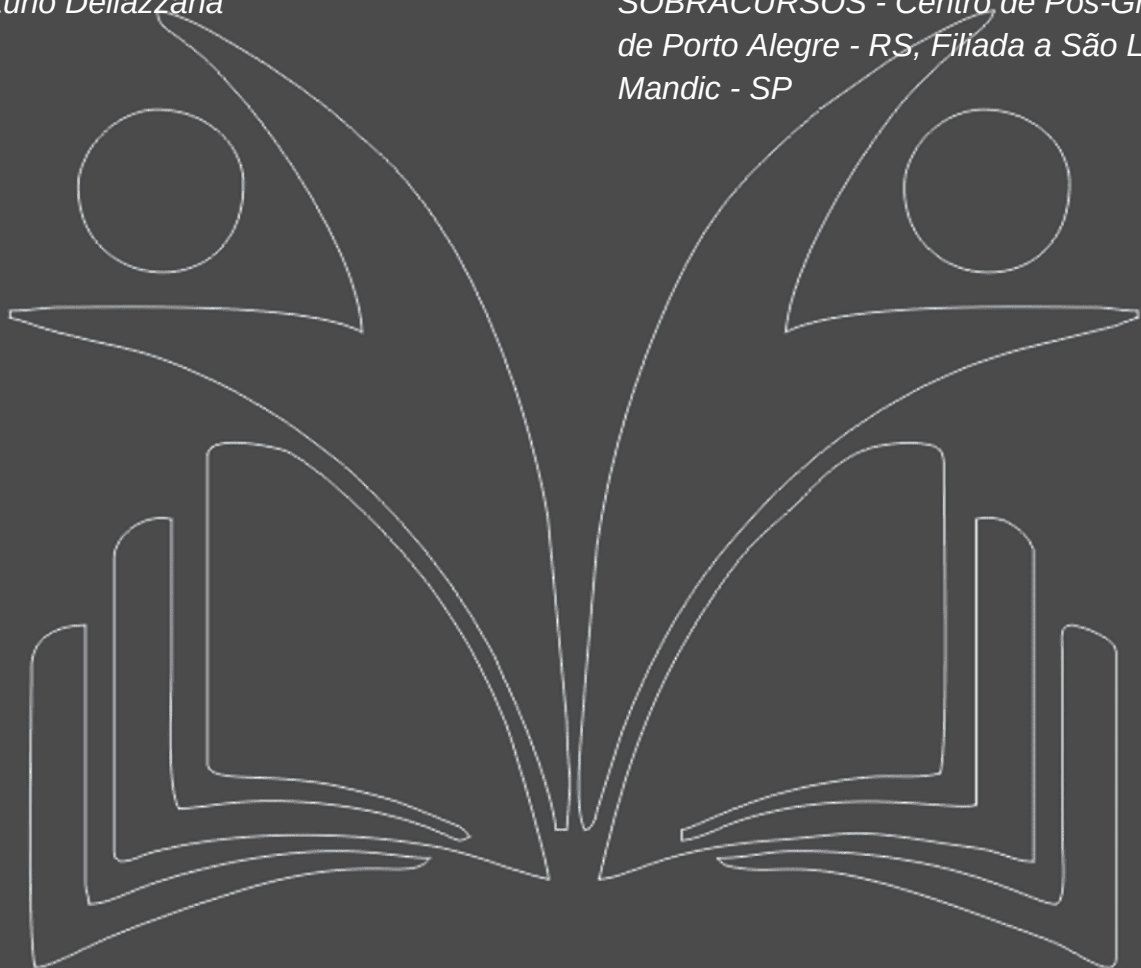
REABILITAÇÃO ORAL COM CERÂMICAS ODONTOLÓGICAS: RELATO DE CASO CLÍNICO

Júlia Saccol Freitas

Instituto Odontológico das Américas (IOA)

Fernando Zurlo Dellazzana

*SOBRACURSOS - Centro de Pós-Graduação
de Porto Alegre - RS, Filial a São Leopoldo
Mandic - SP*



Resumo: O contínuo desenvolvimento tecnológico gera uma busca crescente por restaurações odontológicas de cunho estético, consolidando as restaurações cerâmicas como um material relevante no âmbito da Odontologia Restauradora. O objetivo desse trabalho foi relatar a reabilitação da arcada superior de uma paciente, utilizando técnicas restauradoras para laminados/facetas, onlays e coroas unitárias. Serão avaliadas as características estruturais, a resistência flexural à fadiga, a indicação e a translucidez de uma cerâmica de dissilicato de lítio prensada, em comparação com outra cerâmica indicada para restaurações monolíticas. O proposto foi enceramento dos dentes 17 ao 27; coroa total do dente 21; prótese sobre implante do elemento 11 e 12; laminados cerâmicos 13, 22 e 23; onlay facetada 14, 15, 16, 24, 25, 26; troca restaurações classe II dos elementos 14, 15, 16, 24, 25, 26, 27; restauração classe I dente 17; Pino de fibra de vidro e preparo para coroa cerâmica do elemento 15. Os resultados ilustram a obtenção de excelentes desempenhos funcional e estético por meio de materiais cerâmicos, que se destacam como uma escolha restauradora de longa durabilidade quando comparados a técnicas restauradoras diretas. Essas restaurações oferecem uma perspectiva de previsibilidade e demonstram taxas reduzidas de falhas em tratamentos de longo prazo. Ainda, mostrou-se uma forma de tratamento efetiva na reabilitação do sorriso, garantindo ao final do tratamento correta seleção de cor, boa adaptação marginal das restaurações, alinhamento adequado e também, bons resultados estéticos e boa função mastigatória, contribuindo para a satisfação da paciente.

Descritores: Cerâmicas. Cerâmica prensada. CAD/CAM. Restauração de cobertura parcial.

INTRODUÇÃO

Com o avanço da tecnologia, os materiais cerâmicos passaram a ser amplamente utilizados na Odontologia. A incorporação da tecnologia *Computer-Aided Design; Computer-Aided Manufacturing* (CAD/CAM) na área de Odontologia Restauradora permitiu a automatização da produção e desenvolvimento de restaurações cerâmicas altamente controladas com esses materiais¹. As cerâmicas são classificadas, de acordo com a composição e estrutura, em cerâmicas vítreas e policristalinas². Entre os diferentes tipos de cerâmicas disponíveis, as cerâmicas de dissilicato de lítio são as mais utilizadas em odontologia devido às suas características ópticas e coeficiente de expansão térmica semelhantes aos dentes naturais, além de apresentarem compatibilidade biológica, estabilidade química, resistência à compressão e abrasão³.

As cerâmicas injetáveis/prensáveis são amplamente adotadas devido à facilidade de fabricação e à capacidade de produzir resultados esteticamente superiores⁴. Os materiais cerâmicos prensáveis foram apontados como tendo propriedades mecânicas superiores quando comparados aos produzidos pelo sistema CAD-CAM. A literatura menciona o desempenho mecânico superior da técnica de prensagem em relação à fresagem rígida que ocorre nos sistemas CAD-CAM e que desencadeia uma série de eventos na superfície e subsuperfície da cerâmica, resultando em superfícies ásperas, fissuras radiais e laterais, lascas, danos e introdução de estresse residual. Todos esses fatores representam potenciais locais de fratura e falha das restaurações CAD-CAM em comparação com as prensadas^{5,6}.

Em 2005, o dissilicato de lítio IPS e.max Press (DL) foi introduzido no mercado. Esse material foi desenvolvido com o propósito de aprimorar a resistência das cerâmicas prensáveis, devido à sua estrutura cristalina de dissilicato de lítio. A sua microestrutura é composta por aproximadamente 70% em volume de cristais de dissilicato de lítio, variando de 3 a 6 mm de comprimento. Entretanto, é importante ressaltar que, apesar desses avanços, a resistência desse material ainda apresenta limitações em áreas sujeitas a elevadas tensões⁷. O dissilicato de lítio possui um histórico clínico de sucesso, com mais de 10 anos de uso⁸. Suas propriedades mecânicas incluem uma resistência flexural de 470 Mpa⁹. Essas características tornam-no particularmente adequado para restaurações minimamente invasivas, com uma notável taxa de sobrevivência de 94,8%¹⁰. Devido às suas excelentes propriedades ópticas e mecânicas, essa cerâmica pode ser utilizada em diversas restaurações monolíticas (ou estratificadas) anteriores e posteriores, inlays, onlays e próteses parciais fixas com até 3 elementos na região anterior e posterior, até o segundo pré-molar¹.

A cerâmica policristalina de zircônia é integralmente composta por cristais e não possui matriz vítrea. Assim, sua densa rede de cristais se opõe à propagação de fissuras, o que resulta em excelentes propriedades mecânicas e biocompatibilidade¹¹. A terceira geração desse tipo de cerâmica à base de zircônia translúcida é representada nesse estudo, pela 3D Pro-ML Multilayer (Miiyen). Essa geração contém maior quantidade de ítria, tamanho de grão reduzido e maior quantidade de fase cúbica final¹², por isso sua estética melhorada em relação às gerações anteriores. É recomendada para uso em laminados, inlay, coroas anteriores e posteriores, pontes e implantes (Miiyen). A resistência é reduzida em relação às primeiras gerações, pois a fase cúbica não sofre transformação induzida por tensão¹³, sendo sua resistência flexural de 800 MPa a 1200 MPa (Miiyen).

As vitrocerâmicas à base de lítia estão dominando o mercado de materiais cerâmicos para restaurações dentárias. No entanto, é importante destacar que existem diferenças significativas em sua composição química, microestrutura, cristalinidade e propriedades mecânicas. Essas variações devem ser levadas em consideração ao avaliar e escolher os materiais adequados para cada caso odontológico¹⁴.

Nesse contexto, diante do sucesso clínico dos tratamentos reabilitadores utilizando materiais restauradores, especialmente as cerâmicas odontológicas, o objetivo desse trabalho foi relatar a reabilitação da arcada superior de uma paciente, utilizando técnicas restauradoras para laminados/facetas, onlays e coroas unitárias. Serão discutidas as características estruturais, a resistência flexural à fadiga, a indicação e a translucidez de uma cerâmica de dissilicato de lítio prensada, em comparação com outra cerâmica indicada para restaurações monolíticas.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, doméstica, de Caxias do Sul/RS, procurou a clínica de especialização em Prótese e Dentística do Instituto Odontológico das Américas (IOA) com queixa principal de melhorar a estética. Na anamnese, foi relatado estado de saúde geral bom, com frequência de higiene bucal três vezes ao dia com dentifrício e fio dental, paciente faz pouco consumo de sacarose e tem hábito parafuncional bruxismo. Na análise estética, foram observadas as características da face como: oval, lábios finos, dentes de coloração A3, de acordo com a escala de cores Ivoclar (AG, Schaan, Lietschentein). No exame clínico, foi verificado que a paciente possuía vários desgastes dentários e restaurações antigas deficientes.

Na primeira consulta foram realizadas fotografias iniciais (fotografias extra e intraorais (Figura 1) e também exames radiográficos. Após, foi realizada a moldagem com silicona de adição Express™ XT - 3M (3M ESPE, Seefeld, Germany) para a arcada superior, alginato Hydrogum 5 Tipo I (Zhermack) para o antagonista e registro de mordida Variotime Bite (Kulzer) para a obtenção de modelos de estudo e enceramento diagnóstico.

Na consulta seguinte, foi realizado o planejamento do caso junto com os modelos encerrados (Figura 2) e apresentado o plano de tratamento para a paciente, a qual concordou com o planejamento. O proposto foi enceramento dos dentes 17 ao 27; coroa total do dente 21; prótese sobre implante do elemento 11 e 12; laminados cerâmicos 13, 22 e 23; onlay facetada 14, 15, 16, 24, 25, 26; troca restaurações classe II dos elementos 14, 15, 16, 24, 25, 26, 27; restauração classe I dente 17; Pino de fibra de vidro e preparo para coroa cerâmica do elemento 15. Encaminhamos à especialização de periodontia e implantodontia para realização dos implantes dos dentes 11 e 12.

Posteriormente, iniciamos a troca das restaurações dentes 14 (MOD), 16 (MOV), 24 (MODP), 25 (MOD), 26 (OM), 17 (VO), 27 (MOV). Foram também confeccionados provisórios aparafusados sobre cilindro para os dentes 11 e 12, após, foram selecionados os componentes para as próteses sobre os implantes. Foi feito pino de fibra de vidro para o dente 15, provisório de bisacrílica e preparo para posterior prótese fixa.

Foram realizados os preparos dos dentes (Figura 2 e 3) 16, 14, 13, 23, 24, 25, 26 e remoção da coroa metalocerâmica do 21. Para o preparo dos dentes, foram utilizadas brocas de alta rotação 1014, 4138, 4138 F e 2100 (KG SORENSEN). Os desgastes foram em torno de 1 a 2 mm e o ponto de contato foi rompido com brocas 2100 (KG SORENSEN) e tiras de lixas metálicas grossas (3M ESPE). O acabamento e polimento dos preparos foram realizados com contra-ângulo com brocas de acabamento 4138 FF, 3195 FF (KG SORENSEN) e discos sof-lex Pop-On 3M (3M ESPE). A moldagem (figura 3) foi feita com moldeira metálica número 3, utilizando silicona de adição Express XT -3M (3M ESPE), uso de fios retratores ultrapak (Ultradent Inc., Cologne, Germany) para afastamento gengival (000, 00). O provisório foi confeccionado com resina bisacrílica Structur 3 (Grandioseal, Voco, Germany), sobre enceramento.

O registro da cor foi feito com escala Ivoclar, fotografias e requisição ao laboratório (figuras 2). Após, foi feita a prova das estruturas cerâmicas e envio novamente ao laboratório para correções. Paciente seguiu com os provisórios.

Na consulta seguinte, foi feita a prova dos laminados e posterior cimentação. Foram posicionados para verificação da adaptação marginal, alinhamento, forma e cor e estavam completamente satisfatórios. De acordo com o laboratório, para os dentes 21 e 22, utilizou-se a cerâmica em zircônia 3D Pro - ML Multilayer (Miiyen) na cor B1 com estratificação vestibular. Para os dentes 13 ao 16 e 23 ao 26, foi usado uma pastilha MT BL4 (Ivoclar – sistema IPS- E-max).

Para a cimentação das peças cerâmicas (tabela 1) dos elementos dentários 21 e 22 utilizou-se o cimento resinoso dual Panavia V5 (Panavia V5, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão) e para os elementos 23, 24, 25, 26, 13, 14, 15, 16, o cimento resinoso fotoativado Variolink Esthetic LC light (Ivoclar).

O preparo das peças de Zircônia (tabela 1) iniciou-se com o condicionamento com ácido fosfórico Ultra-Etch a 35% (Ultradent) por 20s + lavagem e ar + clearfil ceramic primer (Clearfil Ceramic Primer Plus, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão).

As cerâmicas vítreas de dissilicato de lítio foram condicionadas com ácido fluorídrico 10% (Condor porcelana) por 20s + ácido fosfórico Ultra-Etch a 35% (Ultradent) por 20s + lavagem e ar + clearfil ceramic primer (Kuraray) + adesivo (Optibond passo 2).

Para o preparo da superfície dental (tabela 1) que será cimentada a cerâmica de dissilicato de lítio, utilizou-se ácido fosfórico 35% Ultra-Etch (Ultradent) (20 segundos) + lavagem e secagem + primer Optbond FL passo 1 + adesivo Optbond FL passo 2. No dente que será cimentado a zircônia, usou-se Panavia Tooth Primer (Panavia V5 Tooth Primer, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão). No dente que possui o núcleo metálico fundido, utilizou-se clearfil ceramic primer (Kuraray). Após a cimentação utilizando o isolamento relativo e anestesia, foram feitos os ajustes finais. A remoção de excessos de cimento foi feita com fio dental e lâminas de bisturi número 12. Com o ajuste oclusal realizado, foi concluída a cimentação dos laminados superiores.



Figura 1: Fotografias de rosto, séria e sorrindo, respectivamente (A, B); Fotografia extraoral (C); Vista aproximada do sorriso (D); Vista aproximada dos dentes superiores (E); Vista aproximada da oclusal dos dentes superiores (F).

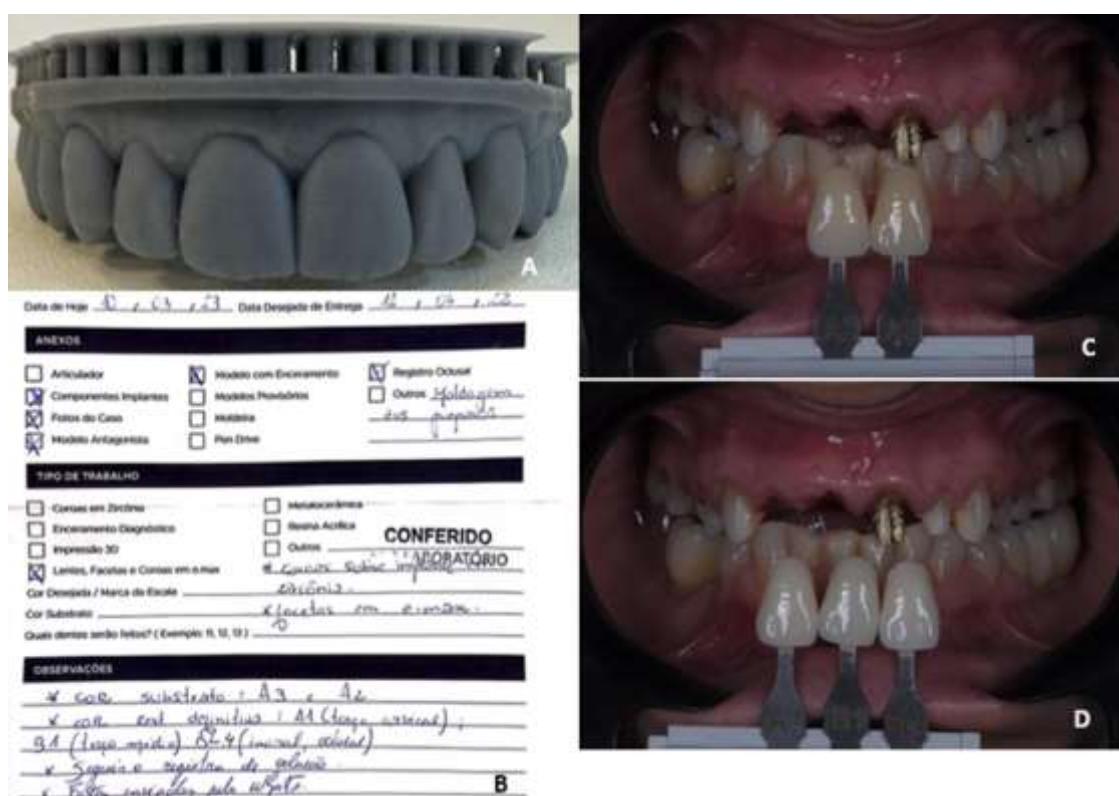


Figura 2: Fotografia do enceramento diagnóstico – modelo impressão 3D (A); requisição para envio ao laboratório (B); registro da cor (cervical) para envio ao laboratório (C); registro da cor (incisal) para envio ao laboratório (D)



Figura 3: fotografia dos preparos para moldagem (vista oclusal) (A); fotografia dos preparos para moldagem (vista vestibular) (B); Moldagem dos preparos dentes superiores 16 ao 26 (C); Vista aproximada da oclusal dos dentes superiores finalizados (D).

Concluindo o caso, o paciente voltou no próximo mês e foi realizado acabamento e polimento das peças com pontas EVE e pasta diamond polish mint da Ultradent. Também foi realizada a moldagem do paciente com alginato para posterior confecção de placa articular para proteção dos laminados, pois o paciente é bruxista. Assim como, foram feitas as fotos finais do caso (figuras 4 e 5).



Figura 4: Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (A); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (B); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (C); Vista aproximada dos dentes superiores – trabalho finalizado (D); Vista aproximada dos dentes superiores em oclusão – trabalho finalizado (E); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (F); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente sorrindo – trabalho finalizado (G); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente em repouso – trabalho finalizado (H).

Na tabela abaixo (Tabela 1), estão ilustrados os sistemas adesivos utilizados nesse caso clínico.

Preparo da peça (Zircônia)		Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent) + Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray)
Preparo da peça (Dissilicato de Lítio)		Ácido fluorídrico 10% Condac Porcelana (FGM) + Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray) + Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent) + Adesivo Optibond FL (Kerr)
Preparo do dente (Zircônia)		Panavia V5 Tooth Primer (Kuraray)
Preparo do dente (Dissilicato de Lítio)		Primer Optibond FL (Kerr) + Adesivo Optibond FL (Kerr) + Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent)
Preparo (Pino Metálico Fundido)		Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray)

Tabela 1: sistemas adesivos utilizados.



Figura 5: Fotografia final do sorriso do paciente (Resultados do antes e do depois da reabilitação oral da paciente).

DISCUSSÃO

As cerâmicas odontológicas são compostas por elementos metálicos (alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, lantânio, estanho, titânio e zircônio) e substâncias não metálicas (silício, boro, flúor e oxigênio) e caracterizadas por duas fases: uma fase cristalina circundada por uma fase vítrea. A matriz vítrea é composta por uma cadeia básica de óxido de silício (SiO_4), sendo que a proporção Si:O está relacionada com a viscosidade e expansão térmica da porcelana¹⁵. Já a quantidade e natureza da fase cristalina ditam as propriedades mecânicas e ópticas¹⁶. São identificadas, de acordo a composição e estrutura, em cerâmicas vítreas e policristalinas. O aumento do conteúdo cristalino implica em maior resistência, porém, paralelamente, em menor qualidade estética nas cerâmicas².

Dentre os diferentes tipos de cerâmicas disponíveis, as cerâmicas de dissilicato de lítio são as mais utilizadas em odontologia devido às suas características ópticas e coeficiente de expansão térmica semelhantes aos dentes naturais, além de apresentarem compatibilidade biológica, estabilidade química, resistência à compressão e abrasão¹⁷. Para esse caso clínico, foram utilizadas técnicas restauradoras para laminados/facetas, onlays e coroas unitárias através da cerâmica IPS e.max Press (DL), para reabilitação da arcada superior. Esse material é composto por aproximadamente 70% em

volume de cristais de dissilicato de lítio, variando de 3 a 6 mm de comprimento⁷, possui um histórico clínico com mais de 10 anos de uso⁸. Suas propriedades mecânicas incluem uma resistência flexural de 470 Mpa⁹, sendo indicado para restaurações minimamente invasivas, com uma notável taxa de sobrevivência de 94,8%¹⁰.

Outro material cerâmico utilizado nesse caso clínico, foi a cerâmica policristalina (4Y-TZP) de zircônia 3D Pro Multilayer (Miiyen) composta integralmente por óxidos e não possui matriz vítrea. Assim, sua densa rede de cristais se opõe à propagação de fissuras, o que resulta em excelentes propriedades mecânicas e biocompatibilidade¹¹.

A zircônia translúcida (terceira geração) contém uma quantidade maior de ítrio (9,3% em peso / 5 mol%, ou até 12% em volume em alguns casos), tamanho de grão reduzido e maior quantidade da fase cúbica final¹⁸. Essas alterações reduziram a resistência do material, uma vez que a fase cúbica não passa por transformação induzida por tensão. A transformação termomecânica induzida da fase tetragonal para a fase monoclinica gera um aumento de volume na ordem de 4% gerando tensões compressivas superficiais impedindo a propagação de trincas como uma resistência adicional, mecanismo conhecido como tenacificação. Tal propriedade explica a alta resistência à fratura da zircônia¹⁹. Sua indicação é recomendada para confecção de infraestruturas para coroas totais e próteses parciais fixas para as regiões anterior e posterior, necessitando ser recoberta com cerâmicas vítreas, devido à estética reduzida causada pela alta opacidade do material. Recentemente, com o aprimoramento das propriedades ópticas da Y-TZP, esse material tem sido indicado para utilização em estruturas monolíticas, ou seja, toda a prótese é confeccionada com o mesmo material. A quantidade de elementos que podem ser envolvidos numa prótese utilizando Y-TZP dependerá das indicações de cada fabricante. A resistência flexural varia de 900 a 1200Mpa²⁰.

Comparado ao dissilicato de lítio, o 4Y-TZP tem um desempenho significativamente maior de tenacidade à fratura (K_{Ic}), que é considerada uma das propriedades mais importantes da cerâmica, pois representa a capacidade de um material frágil em resistir à propagação de fissuras²¹. Isso pode ser atribuído à característica estrutural de 4Y-TZP, que é essencialmente composta por cristais, como mencionado anteriormente, enquanto na estrutura DL, é mais provável que a trinca se propague dentro da fase vítrea e na interface vidro-cristal. Os achados de um estudo in vitro mostram que a zircônia teve o maior comportamento mecânico à fadiga entre os três materiais estudados à base de zircônio e à base de lítia²².

Outro ponto interessante de comparação, é que é possível considerar as especificações ISO 6872:2015 como referência para delinear a recomendação clínica dos materiais. Nesse sentido, os achados de um recente estudo in vitro mostram um valor médio de resistência flexural à fadiga de 215 MPa para o Cerec Tessera e 243 MPa para o IPS e.max CAD. De acordo com a ISO 6872:2015, esses valores (resistência à flexão superior a 100 MPa) são consistentes com materiais de Classe 2, e recomendados para fabricação de próteses monolíticas unitárias anteriores ou posteriores cimentadas adesivamente. Por outro lado, o 4Y-TZP apresentou resistência flexural à fadiga média de 467 MPa, valor compatível com cerâmicas classes 3 e 4 (superior a 300 MPa flexural resistência), que é recomendado para fabricação de peças anteriores ou posteriores, monolíticas ou próteses unitárias estratificadas e subestrutura para próteses unitárias não envolvendo molares²².

As restaurações de cerâmica pura são opções protéticas atraentes para os clínicos devido à sua excelente biocompatibilidade, propriedades estéticas e translucidez realistas, estabilidade de cor a longo prazo e alta resistência ao desgaste^{23,24} além de serem excelentes isolantes térmicos e elétricos. A inércia química dos sistemas totalmente cerâmicos também é uma vantagem essencial, pois não liberam compostos tóxicos e nocivos aos tecidos vizinhos, reduzindo assim o risco de desenvolver rugosidade superficial e/ou adesão bacteriana. Por outro lado, as cerâmicas odontológicas são inerentemente frágeis e podem causar desgaste considerável da dentição oposta, levando a falhas clínicas das próteses^{25,26}.

De acordo com o presente relato, esse tratamento restaurador foi escolhido por ser a melhor opção estética e funcional. O paciente já havia realizado restaurações de resinas diretas sem sucesso, possuía bastantes desgastes incisais devido a hábito parafuncional bruxismo e com base também na idade, optou-se por essa modalidade de reabilitação. Outros estudos também mostram que as restaurações cerâmicas são uma boa opção para reestabelecer a oclusão, função e estética que nem em casos como esse²⁷.

Muitos fatores, incluindo, tipo de cerâmica, número de ciclos de queima²⁸, espessura, translucidez, cor do cimento resinoso²⁹ e a cor do substrato de suporte³⁰ desempenham um papel fundamental na determinação das cores finais das coroas cerâmicas. Cristais em matrizes cerâmicas tendem a controlar a quantidade relativa de luz absorvida, refletida e transmitida devido à sua natureza química, tamanho e número em relação ao comprimento de onda da fonte de luz³¹. Quanto maior o número de cristais em uma matriz vítrea, menor a translucidez da cerâmica. Sendo assim, o dióxido de zircônia tem a maior opacidade devido à ausência de uma matriz de vidro e um maior número de cristais. A

translucidez da zircônia continua sendo uma desvantagem significativa, especialmente na substituição de dentes anteriores. Assim, o desenvolvimento de zircônia mais translúcida é uma meta na odontologia protética. Além disso, substratos de suporte que podem mudar de cor, como núcleos metálicos fundidos e dentes tratados endodonticamente, também desempenham papéis na determinação das cores finais das restaurações cerâmicas³². Pequenas alterações na espessura devem ser defendidas quando cerâmicas altamente translúcidas são utilizadas para a confecção de restaurações finas, uma vez que melhoram os resultados estéticos das restaurações finais³³. Nesse caso clínico, utilizamos a cerâmica de zircônia para a coroa do dente 21, já que temos um pino metálico fundido como substrato e exige o uso de um material opaco e resistente.

Ainda, ao avaliar as propriedades mecânicas dos materiais cerâmicos, Ioannidis et al. (2020)³⁴ conduziram um estudo comparando diversos materiais e técnicas de fabricação. Eles observaram que materiais como zircônio e dissilicato de lítio demonstram uma notável resistência à fratura e uma maior capacidade de suportar flexões em comparação com as vitrocerâmicas tradicionais. Para ser mais específico, a zircônia monolítica e o dissilicato de lítio prensado, quando utilizados em restaurações com uma espessura de 0,5 mm, exibiram uma resistência que permite enfrentar as condições clínicas normais. De acordo com os dados fornecidos pelos autores, a resistência à flexão da zircônia alcançou 800 MPa, enquanto a cerâmica de dissilicato de lítio prensada alcançou 470 MPa. Isso indica que ambas as opções superam as forças máximas geradas durante a mastigação. Essas descobertas corroboram a escolha das cerâmicas como a melhor opção para o caso, uma vez que elas proporcionam uma combinação de estética e resistência ao material.

CONCLUSÃO

O uso da cerâmica de dissilicato de lítio para laminados/facetadas, onlays e coroas unitárias na arcada superior evidencia a relevância das propriedades estéticas, mecânicas e biológicas desse material. A escolha também contemplou a utilização da cerâmica policristalina de zircônia em determinadas situações clínicas. Essa abordagem ilustra a necessidade de considerar cuidadosamente as características individuais de cada caso, tais como condição clínica do paciente, localização da restauração e exigências estéticas, ao selecionar o material cerâmico mais adequado. A compreensão aprofundada das propriedades específicas de cada cerâmica, suas indicações e limitações foi crucial para o sucesso e longevidade das restaurações. Esse relato reforça a importância de uma abordagem personalizada e baseada em evidências na escolha dos materiais para reabilitações estéticas, visando

não somente a funcionalidade, mas também a satisfação e a qualidade de vida do paciente a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spitznagel FA, Boldt J, Gierthmuehlen PC. CAD/CAM ceramic restorative materials for natural teeth. *J. Dent. Res.* 2018; 97, 1082-1091. <https://doi.org/10.1177/0022034518779759>.
2. Denry I, Kelly JR. Emerging ceramic-based materials for dentistry. *J. Dent. Res.* 2014; 93, 1235-1242. <https://doi.org/10.1177/0022034514553627>.
3. Miyashita E, Fonseca AS. Odontologia estética: o estado da arte. São Paulo: Artes Médicas; 2004.
4. Salem BO, Elshehawi DM, Elnaggar GA. Fracture resistance of pressed ZLS crowns versus pressed LD crowns under thermo-mechanical cycling. *Braz Dent J.* 2022 Nov-Dec;33(6):103-109. doi: 10.1590/0103-6440202204993. PMID: 36477957; PMCID: PMC9733374.
5. Santos MJMC, Costa MD, Rubo JH, Pegoraro LF, Santos GC. Current all-ceramic systems in dentistry: a review. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995).* 2015; 36 (1), 31–37; quiz 38, 40.
6. Al-Akhali M, Chaar MS, Elsayed A, Samran A, Kern M. Fracture resistance of ceramic and polymer-based occlusal veneer restorations. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017 Oct;74:245-250. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.06.013. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28633093.
7. Alkadi L, Ruse ND. Fracture toughness of two lithium disilicate dental glass ceramics. *J Prosthet Dent.* 2016 Oct;116(4):591-596. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.02.009. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27112410.
8. Malament KA, Margvelashvili-Malament M, Natto ZS, Thompson V, Rekow D, Att W. Comparison of 16.9-year survival of pressed acid etched e.max lithium disilicate glass-ceramic complete and partial coverage restorations in posterior teeth: performance and outcomes as a function of tooth position, age, sex, and thickness of ceramic material. *J Prosthet Dent.* 2021;126(4):533-545.
9. Mayinger F, Lümekemann N, Musik M, Eichberger M, Stawarczyk B. Comparison of mechanical properties of different reinforced glass-ceramics. *J Prosthet Dent.* 2022 Jan;127(1):146-153. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.06.027. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33168175.
10. Gehrt M, Wolfart S, Rafai N, Reich S, Edelhoff D. Clinical results of lithiumdisilicate crowns after up to 9 years of service. *Clin Oral Investig* 2013;17:275-84.
11. Nasr, E. et al. All-ceramic computer-aided design and computer-aided manufacturing restorations: evolution of structures and criteria for clinical application. *Journal of Contemporary Dental Practice, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 516-523, apr. 2019.*
12. Stawarczyk, B. et al. Three generations of zirconia: from veneered to monolithic. Part I. *Quintessence International, Berlin, v. 48, p. 369-380, 2017.*
13. Pereira GKR, Guilardi LF, Dapieve KS, Kleverlaan CJ, Rippe MP, Valandro LF. Mechanical reliability, fatigue strength and survival analysis of new polycrystalline translucent zirconia

- ceramics for monolithic restorations. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018; 85, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.05.029>.
14. Lubauer J, Belli R, Petschelt A, Cicconi MR, Hurle K, Lohbauer U. Concurrent kinetics of crystallization and toughening in multicomponent biomedical SiO₂-Li₂OP₂O₅-ZrO₂ glass-ceramics. *J. Non. Cryst. Solids.* 2021; 554, 120607. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2020.120607>.
15. A. Della Bona C, Shen KJ. *Anusavice, Dent. Mater.* 20 (2004) 338.
16. R. G. Craig, *Materiais dentários restauradores*, 11ª Ed., Ed. Santos, S. Paulo, SP (2004) 575.
17. van Noort R. *Introduction to dental materials*. St. Louis: Mosby; 1994. p. 201-14.
18. Stawarczyk B, Silla M, Roos M, Eichberger M, Lümke N. Bonding behaviour of polyetherketoneketone to methylmethacrylate- and dimethacrylate-based polymers. *J. Adhes. Dent.* 2017a.;19, 331-338. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a38894>.
19. Zhang Y, Lawn BR. Novel Zirconia Materials in Dentistry. *J Dent Res.* 2018 Feb;97(2):140-147. doi: 10.1177/0022034517737483. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29035694; PMCID: PMC5784474.
20. Kelly JR, Benetti P. Ceramic materials in dentistry: historical evolution and current practice. *Aust Dent J.* 2011 Jun;56 Suppl 1:84-96. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01299.x. PMID: 21564119.
21. Belli, R. et al. Chairside CAD/CAM materials. Part 1: Measurement of elastic constants and microstructural characterization. *Dent Mater*, v. 33, n. 1, p. 84-98, jan. 2017.
22. Freitas JS, Souza LFB, Pereira GKR, May LG. Surface properties and flexural fatigue strength of an advanced lithium disilicate. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023a Nov;147:106154. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106154. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37804677.
23. Conrad HJ, Seong W-J, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *J. Prosthetic Dent.* 2007; 98 (5), 389–404.
24. Ahmed HJ. Craig's restorative dental materials. *Br. Dent. J.* 2019; 226 (1), 9.
25. Christensen, G.J. Intracoronary and extracoronary tooth restorations 1999. *J. Am. Dental Assoc.* 1999; 130 (4), 557–560.
26. Anusavice KJ, Shen C, Rawls H. *Phillips' Science of Dental Materials*. Saunders, St. Louis, Missouri. 2003.
27. Chen YW, Raigrodski AJ. A conservative approach for treating young adult patients with porcelain laminate veneers. *J Esthet Restor Dent.* 2008;20(4):223-36; discussion 237-8. doi: 10.1111/j.1708-8240.2008.00184.x. PMID: 18767994.
28. Tabatabaei MH, Matinfard F, Omrani LR, Mahounak FS, Ahmadi EJTODJ. Evaluation of the final color of ceramic veneers with different self-adhesive resin cements. 2019; 13(1).

29. Bacchi A, Boccardi S, Alessandretti R, Pereira GKR. Substrate masking ability of bilayer and monolithic ceramics used for complete crowns and the effect of association with an opaque resin-based luting agent. *J. Prosthodontic Res.* 2019; 63 (3), 321–326.
30. Seyidaliyeva, Aida, Rues, Stefan, Evagorou, Zinonas, Hassel, Alexander J, Rammelsberg, Peter, Zenthofer, Andreas. Color stability of polymer-infiltrated-ceramics compared with lithium disilicate ceramics and composite. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2020; 32 (1), 43–50. <https://doi.org/10.1111/jerd.v32.110.1111/jerd.12525>.
31. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA. Relative translucency of six all-ceramic systems. Part I: core materials. *J. Prosthetic Dent.* 2002; 88 (1), 4–9.
32. Vichi A, Louca C, Corciolani G, Ferrari M. Color related to ceramic and zirconia restorations: a review. *Dent. Mater.* 2011; 27 (1), 97–108.
33. Helvey G. Classifying dental ceramics: numerous materials and formulations available for indirect restorations. *J. Compend. Cont. Educ. Dent.* 2014; 35 (1), 38–43.
34. Ioannidis A, Bomze D, Hämmerle CHF, et al. Load-bearing capacity of CAD/CAM 3D-printed zirconia, CAD/CAM milled zirconia, and heatpressed lithium disilicate ultra-thin occlusal veneers on molars. *Dent Mater* 2020;36(4):109–116. DOI: 10.1016/j.dental.2020.01.016.

Capítulo 8



10.37423/240709192

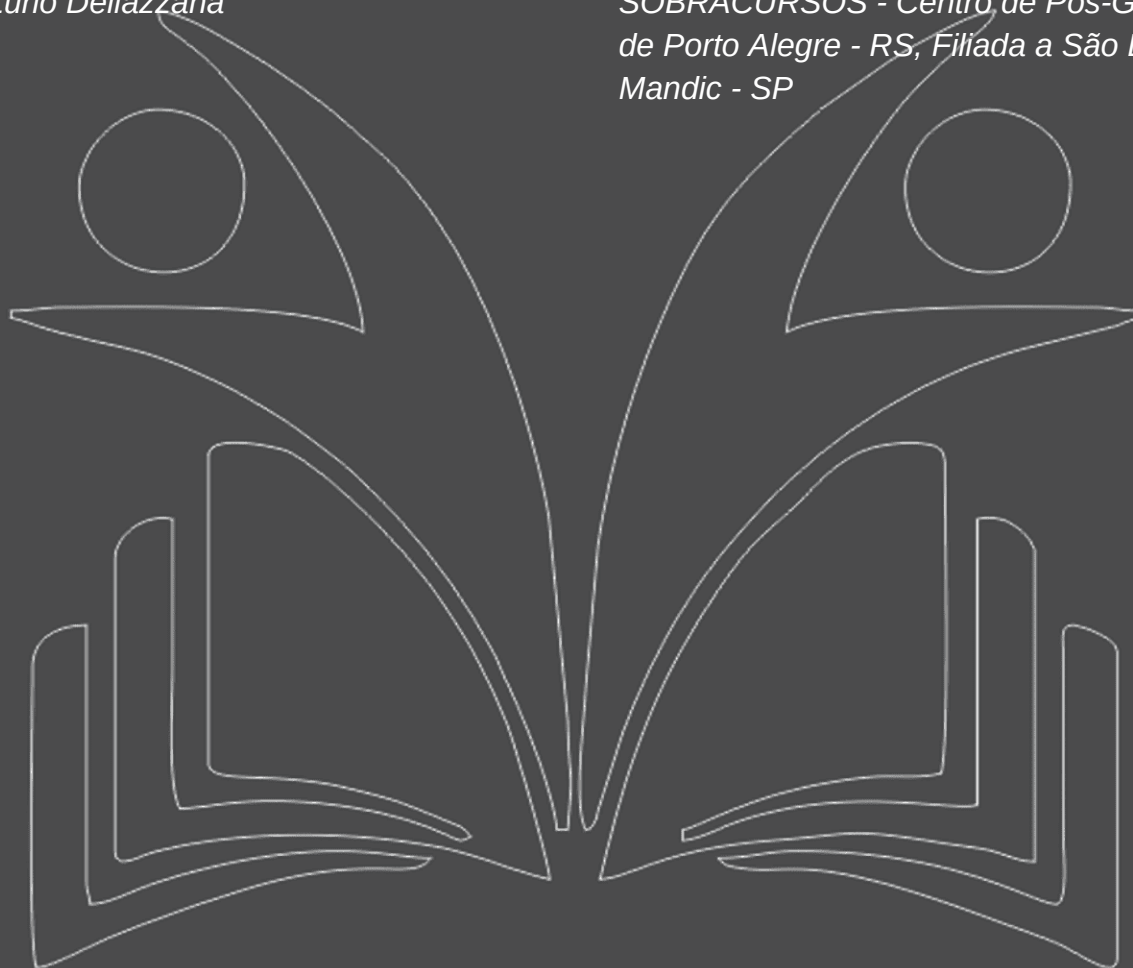
CIMENTAÇÃO DE CERÂMICAS ODONTOLÓGICAS: RELATO DE CASO CLÍNICO

Júlia Saccol Freitas

Instituto Odontológico das Américas (IOA)

Fernando Zurlo Dellazzana

*SOBRACURSOS - Centro de Pós-Graduação
de Porto Alegre - RS, Filial a São Leopoldo
Mandic - SP*



Resumo: A cimentação de restaurações dentárias é uma etapa crucial na odontologia restauradora, pois influencia a durabilidade e o desempenho das restaurações. Com os avanços nos materiais dentários, os cimentos foram aprimorados para oferecer versatilidade em manuseio, cura e resistência de união. A escolha do material de cimentação depende do caso clínico, uma vez que não há um material universalmente aplicável. O presente estudo clínico ilustra a reabilitação de uma arcada superior, usando laminados, facetas, onlays e coroas unitárias feitas de cerâmicas de dissilicato de lítio e zircônia, explorando e diferenciando o contexto dos cimentos odontológicos utilizados (Panavia V5 e Variolink Esthetic LC light). O objetivo foi diferenciar esses dois sistemas cimentícios de acordo com o tratamento de superfície, a presença do monômero MDP e adesão do material, além das suas indicações gerais, aspectos como cor, translucidez e a presença do fotoiniciador Ivocerin no cimento Variolink Esthetic. A seleção do agente de cimentação deve ser orientada dependendo do caso, considerando a duração do procedimento de colagem, substrato, tipo e material da restauração. As instruções do fabricante para a espessura fina da camada de cimento são importantes para o sucesso da restauração a longo prazo. É importante distinguir as características gerais dos materiais de cimentação para identificar as melhores opções para cada caso, além de um protocolo adequado de tratamento de superfície tanto para o substrato quanto para as superfícies da restauração antes da cimentação. O cimento resinoso de escolha deve levar em consideração a espessura da peça cerâmica, para as mais finas de 1,5mm, utilizar um cimento fotoativado e para as maiores de 2-3mm, utilizar o cimento dual. Além disso, através de achados na literatura, as evidências apontam o uso do monômero MDP como aliado na adesão para a cerâmica em zircônia.

Descritores: cerâmicas, cimentos dentários, agentes cimentantes, cimento resinoso

INTRODUÇÃO

Os cimentos resinosos são o material de cimentação mais recente desenvolvido para aplicações odontológicas. Durante os estágios iniciais, esses cimentos falharam devido à alta contração de polimerização e biocompatibilidade insuficiente. Atualmente, eles têm a capacidade de formar uma ligação química com a dentina e o esmalte e apresentam maior resistência de união e maior previsibilidade¹.

A obtenção de sucesso clínico em restaurações cerâmicas requer uma união adequada e duradoura entre a cerâmica, o cimento e o substrato dentário, além do uso de um material cerâmico com propriedades mecânicas que o tornem resistente às condições bucais^{2,3}. Nesse contexto, os cimentos resinosos são amplamente reconhecidos como o padrão-ouro para a cimentação adesiva, proporcionando reforço e retenção das restaurações à base de sílica^{4,5}. Esses cimentos fortalecem a união por meio da formação de uma camada híbrida entre a cerâmica e os agentes cimentantes à base de resina, que ocorre quando o cimento resinoso penetra na superfície preparada da cerâmica^{6,7}.

Os cimentos resinosos possuem propriedades mecânicas e físicas superiores, quando comparados com outros materiais de cimentação anteriores¹. Suas vantagens clínicas incluem alta resistência às forças de compressão, baixo coeficiente de expansão térmica, alta resistência à flexão e dureza superior quando comparado com outros materiais de cimentação. Além disso, são caracterizados por alta resistência à fadiga, adesão a muitos materiais, capacidade de modificar tonalidade e cor, alta retenção, resistência ao desgaste na margem da restauração e baixa permeabilidade marginal⁸. Os cimentos resinosos proporcionam uma adesão ideal às restaurações totalmente cerâmicas e distribuem uniformemente a força de compressão ao longo de todas as superfícies de contato⁹.

A cerâmica de dissilicato de lítio é ácido-sensível e pode ser tratada com ácido fluorídrico para modificar a topografia de superfície e promover uma adesão química entre a matriz de vítrea da cerâmica e o cimento resinoso^{10,11}. O tratamento de superfície é um procedimento importante para melhorar o desempenho adesivo e o comportamento a fadiga das cerâmicas à base de lítio^{12,13,1}

É de suma importância levar em consideração a capacidade dos cimentos resinosos em preencher defeitos na superfície cerâmica, conhecido como efeito "cicatrizante"¹². Como resultado, os agentes de união podem reduzir o efeito deletério da topografia da superfície na resistência à fadiga mecânica da cerâmica, aumentando seu desempenho mecânico geral¹⁵. Para isso, é necessário implementar

protocolos de tratamento de superfície a fim de fornecer um desempenho adesivo adequado^{16,17} e garantir um comportamento de fadiga estável¹⁴.

Para as cerâmicas vítreas, como o dissilicato de lítio, o protocolo clássico de tratamento de superfície consiste em dois passos: o primeiro é a aplicação de ácido fluorídrico, que ataca seletivamente a porção vítrea da cerâmica, expondo óxidos de sílica (SiO₂) e promovendo alterações na sua superfície (intertravamento mecânico) para aumentar a retenção micromecânica dos materiais resinosos. Já o segundo passo é a aplicação de um agente de união contendo silano (moléculas orgânicas bifuncionais, como o γ -metacril-oxipropiltrimetoxissilano), que atua quimicamente no conjunto, interagindo com as moléculas bifuncionais e formando ligações siloxanas entre a sílica contida na matriz vítrea da cerâmica e a matriz orgânica do cimento resinoso¹⁸.

O protocolo adesivo padrão ouro para cerâmicas policristalinas, tem sido reportado como o jateamento com partículas¹⁹, associados ao uso de um agente de união²⁰. Nesse sentido com o advento de sistemas adesivos com MDP (monômeros funcionais 10-Metacrilóiloxidecil dihidrogenofosfato à base de fosfato), o jateamento com óxido de alumínio tem se destacado^{21,22}. Este método se baseia na indução de micro retenções pelo impacto das partículas de alumínio na superfície da cerâmica¹⁹ e a interação química posterior com os materiais adesivos contendo MDP²².

Com o avanço dos sistemas adesivos e dos materiais cerâmicos, a Odontologia Restauradora passou por mudanças significativas em seus princípios, priorizando a prevenção e a preservação da estrutura dentária. Isso se reflete na realização de desgastes menos invasivos para a reabilitação com laminados cerâmicos e coroas monolíticas²³. O sucesso da técnica restauradora depende de vários fatores, incluindo o planejamento cuidadoso do caso, um preparo conservador, a seleção adequada do material, métodos eficazes de cimentação, um acabamento e polimento efetivos, além da manutenção apropriada do paciente²⁴.

Nesse contexto, diante do sucesso clínico dos tratamentos reabilitadores utilizando materiais restauradores, o presente estudo clínico ilustra a reabilitação de uma arcada superior, usando laminados, facetas, onlays e coroas unitárias feitas de cerâmicas de dissilicato de lítio e zircônia, explorando e diferenciando o contexto dos cimentos odontológicos utilizados (Panavia V5 e Variolink Esthetic LC light). O objetivo foi diferenciar esses dois sistemas cimentícios de acordo com o tratamento de superfície, a presença do monômero MDP e adesão do material, além das suas indicações gerais, aspectos como cor, translucidez e a presença do fotoiniciador Ivocerin no cimento Variolink Esthetic.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, doméstica, de Caxias do Sul/RS, procurou a clínica de especialização em Prótese e Dentística do Instituto Odontológico das Américas (IOA) com queixa principal de melhorar a estética. Na anamnese, foi relatado estado de saúde geral bom, com frequência de higiene bucal três vezes ao dia com dentifrício e fio dental, paciente faz pouco consumo de sacarose e tem hábito parafuncional bruxismo. Na análise estética, foram observadas as características da face como: oval, lábios finos, dentes de coloração A3, de acordo com a escala vita. No exame clínico, foi verificado que a paciente possuía vários desgastes dentários e restaurações antigas deficientes.

Na primeira consulta foram realizadas fotografias iniciais (fotos de rosto sério e sorrindo, além de fotografias intraorais (figura 1) e também exames radiográficos. Após, foi realizada moldagem com silicona de adição (Express™ XT - 3M) para a arcada superior, alginato (Hydrogum 5 Tipo I - Zhermack) para o antagonista e registro de mordida (Variotime Bite – Kulzer) para a obtenção de modelos de estudo e enceramento diagnóstico.

Na consulta seguinte, foi feito o planejamento do caso junto com os modelos encerados (figura 2) e apresentado o plano de tratamento para o paciente, o qual concordou com esse planejamento. Encaminhamos à perio-implanto para realização dos implantes dos dentes 11 e 12. O proposto foi enceramento dos dentes 17 ao 27; coroa total do dente 21; prótese sobre implante do elemento 11 e 12; laminados cerâmicos 13, 22 e 23; onlay facetada 14, 15, 16, 24, 25, 26; troca restaurações classe II dos elementos 14, 15, 16, 24, 25, 26, 27; restauração classe I dente 17; Pino de fibra de vidro e preparo para coroa cerâmica do elemento ¹⁵.

Posteriormente, iniciamos a troca das restaurações dentes 14 (MOD), 16 (MOV), 24 (MODP), 25 (MOD), 26 (OM), 17 (VO), 27 (MOV). Confeccionamos provisórios aparafusados sobre cilindro para os dentes 11 e 12, após, foram selecionados os componentes para as próteses sobre os implantes.

Foi feito pino de fibra de vidro para o dente 15, provisório de bisacrílica e preparo para posterior prótese fixa.

Foram realizados os preparos dos dentes (figura 2 e 3) 16, 14, 13, 23, 24, 25, 26 e remoção da coroa metalocerâmica do 21. Para o preparo dos dentes, foram utilizadas brocas de alta rotação 1014, 4138, 4138 F e 2100. Os desgastes foram em torno de 1,0mm – 2,0mm e ponto de contato foi rompido com brocas 2100 e tiras de lixas metálicas grossas (3M ESPE). O acabamento e polimento dos preparos

foram realizados com contra-ângulo com brocas de acabamento 4138 FF, 3195 FF e discos sof-lex Pop-On 3M. A moldagem (figura 3) foi feita com moldeira metálica número 3, utilizando silicona de adição Express XT -3M, uso de fios retratores ultrapak da ultradent para afastamento gengival (000, 00). O provisório foi confeccionado com resina bisacrílica Structur 3 da Voco, sobre enceramento.

O registro da cor foi feito com escala vita, fotografias e requisição ao laboratório (figuras 2). Após, foi feita a prova das estruturas cerâmicas e envio novamente ao laboratório para correções. Paciente seguiu com os provisórios.

Na consulta seguinte, foi feita a prova dos laminados e posterior cimentação. Foram posicionados para verificação da adaptação marginal, alinhamento, forma e cor e estavam completamente satisfatórios. De acordo com o laboratório, para os dentes 21 e 22, utilizou-se a cerâmica em zircônia 3D Pro - ML Multilayer (Miiyen) na cor B1 com estratificação vestibular. Para os dentes 13 ao 16 e 23 ao 26, foi usado uma pastilha MT BL4 (Ivoclar – sistema IPS- E-max).

Para a cimentação das peças cerâmicas (tabela 1) dos elementos dentários 21 e 22 utilizou-se o cimento resinoso dual Panavia V5 (Panavia V5, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão) e para os elementos 23, 24, 25, 26, 13, 14, 15, 16, o cimento resinoso fotoativado Variolink Esthetic LC light (Ivoclar, Liechtenstein).

O preparo das peças de Zircônia (tabela 1) iniciou-se com o condicionamento com ácido fosfórico Ultra-Etch a 35% (Ultradent) por 20s + lavagem e ar + clearfil ceramic primer (Clearfil Ceramic Primer Plus, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão).

As cerâmicas vítreas de dissilicato de lítio foram condicionadas com ácido fluorídrico 10% (Condor porcelana) por 20s + ácido fosfórico Ultra-Etch a 35% (Ultradent) por 20s + lavagem e ar + clearfil ceramic primer (Kuraray) + secagem com ventilador (técnica adicional do professor) + adesivo (Optbond passo 2).

Para o preparo da superfície dental (tabela 1) que será cimentada a cerâmica de dissilicato de lítio, utilizou-se ácido fosfórico 35% Ultra-Etch a 35% (Ultradent) (20 segundos) + primer Optbond FL passo 1 + adesivo Optbond FL passo 2. No dente que será cimentado a zircônia, usou-se Panavia Tooth Primer (Panavia V5 Tooth Primer, Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão). No dente que possui o núcleo metálico fundido, utilizou-se clearfil ceramic primer (Kuraray). Após a cimentação utilizando o isolamento relativo e anestesia, foram feitos os ajustes finais. A remoção de excessos de cimento foi

feita com fio dental e lâminas de bisturi número 12. Com o ajuste oclusal realizado, foi concluída a cimentação dos laminados superiores.

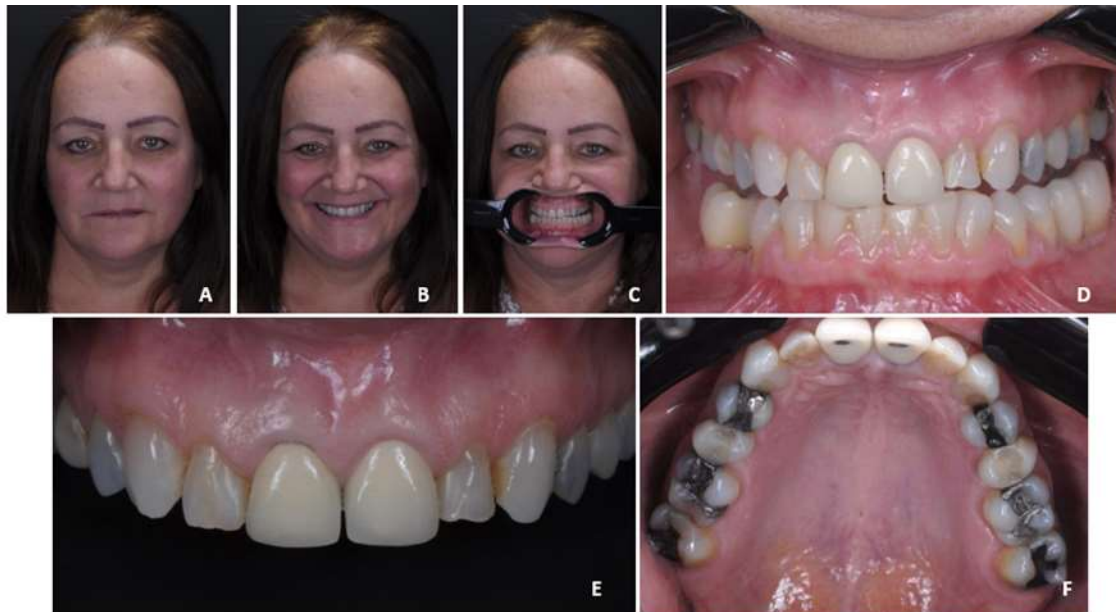


Figura 1: Fotografias de rosto, séria e sorrindo, respectivamente (A, B); Fotografia extraoral (C); Vista aproximada do sorriso (D); Vista aproximada dos dentes superiores (E); Vista aproximada da oclusal dos dentes superiores (F).

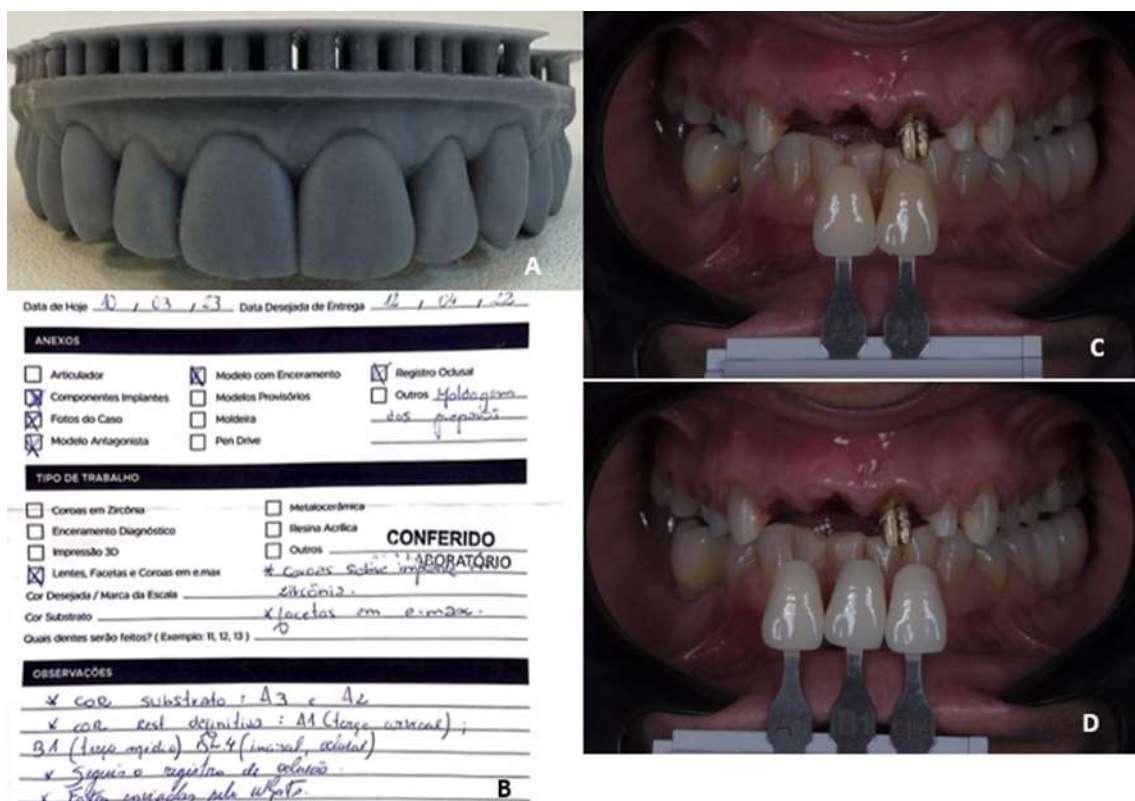


Figura 2: Fotografia do enceramento diagnóstico – modelo impressão 3D (A); requisição para envio ao laboratório (B); registro da cor (cervical) para envio ao laboratório (C); registro da cor (incisal) para envio ao laboratório (D).



Figura 3: fotografia dos preparos para moldagem (vista oclusal) (A); fotografia dos preparos para moldagem (vista vestibular) (B); Moldagem dos preparos dentes superiores 16 ao 26 (C); Vista aproximada da oclusal dos dentes superiores finalizados (D).

Concluindo o caso, o paciente voltou no próximo mês e foi realizado acabamento e polimento das peças com pontas EVE e pasta diamond polish mint da Ultradent. Também foi realizada a moldagem do paciente com alginato para posterior confecção de placa articular para proteção dos laminados, pois o paciente é bruxista. Assim como, foram feitas as fotos finais do caso (figuras 4 e 5).

Figura 4: Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (A); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (B); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (C); Vista aproximada dos dentes superiores – trabalho finalizado (D); Vista aproximada dos dentes superiores em oclusão – trabalho finalizado (E); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (F); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente sorrindo – trabalho finalizado (G); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente em repouso – trabalho finalizado (H).



Figura 4: Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (A); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (B); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado direito) (C); Vista aproximada dos dentes superiores – trabalho finalizado (D); Vista aproximada dos dentes superiores em oclusão – trabalho finalizado (E); Vista aproximada lateral dos dentes superiores finalizados (lado esquerdo) (F); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente sorrindo – trabalho finalizado (G); Vista aproximada dos dentes superiores da paciente em repouso – trabalho finalizado (H).

Na tabela abaixo (Tabela 1), estão ilustrados os sistemas adesivos utilizados nesse caso clínico.

Preparo da peça (Zircônia)		Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent) + Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray)
Preparo da peça (Dissilicato de Lítio)		Ácido fluorídrico 10% Condac Porcelana (FGM) + Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray) + Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent) + Adesivo Optbond FL (Kerr)

Preparo do dente (Zircônia)		Panavia V5 Tooth Primer (Kuraray)
Preparo do dente (Dissilicato de Lítio)		Primer Optibond FL (Kerr) + Adesivo Optibond FL (Kerr) + Ácido Fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent)
Preparo (Pino Metálico Fundido)		Clearfil Ceramic Primer Plus (Kuraray)

Tabela 1: sistemas adesivos utilizados.



Figura 5: Fotografia final do sorriso do paciente (Resultados do antes e do depois da reabilitação oral da paciente).

DISCUSSÃO

Os cimentos resinosos são materiais compósitos com diferentes composições químicas, consistem em uma matriz de resina (por exemplo, Bis-GMA ou dimetacrilato de uretano) e partículas finas de cargas inorgânicas. Diferem-se dos compósitos restauradores pelo seu baixo teor de carga (50-70% de vidro ou dióxido de silício) e viscosidade. Ainda, existe uma correlação entre a quantidade de carga e as propriedades mecânicas: quanto maior o número de cargas, maior a resistência mecânica²⁵.

Nesse caso clínico, utilizamos o dissilicato de lítio IPS e.max Press (DL). As restaurações de DL demonstraram resultar em uma sobrevivência entre 92% e 97,8% após 5 anos e entre 85,5% e 96,7% após 10 anos^{26,27,28}. Além disso, a cerâmica DL é geralmente superior aos materiais à base de polímeros CAD/CAM em termos de resistência à flexão, resistência à abrasão e descolorações marginais/do material^{29,30,31}. Esses resultados foram parcialmente confirmados na observação clínica de um estudo³², uma vez que as restaurações de resina composta CAD/CAM apresentaram maiores taxas de abrasão e taxas de descoloração significativamente maiores do que as restaurações cerâmicas de dissilicato de lítio.

A canforquinona, o fotoiniciador mais comumente usado em materiais resinosos de cura de luz e que requer um co-iniciador como a amina terciária, pode causar amarelamento do material curado devido à oxidação das impurezas da amina, afetando a estabilidade da cor ao longo do tempo³³. Fotoiniciadores alternativos à base de sais de iodônio e substâncias benzoil-germânio que não requerem co-iniciadores foram desenvolvidos e mostraram baixa solubilidade em água e absorção significativa na luz visível, em comparação com a canforquinona^{34,35}. Nesse caso clínico, utilizou-se para a cimentação das peças de cerâmica vítrea, o cimento resinoso fotoativado Variolink Esthetic LC light (Ivoclar). O cimento Variolink Esthetic contém um fotoiniciador diferente (Ivocerin) que reage com monômeros para promover a polimerização quando exposto à luz, resultando em aumento da polimerização, melhor reatividade à luz de cura e maior profundidade de cura³⁶. Sua composição é de carga (60–58% trifluoreto de itérbio e óxido misto esferoide), mistura de monômeros de UDMA, Bis-GMA, HEMA, TEGDMA e GDMA (30–38%), iniciador e estabilizante (1–2% de marfim e hidroperóxido de tiocarbamida) e pigmentos (< 1%)³⁷.

Os cimentos resinosos fotopolimerizáveis são defendidos como a principal escolha para restaurações estéticas mais finas que 1,5 mm. Entretanto, restaurações estéticas mais espessas (2–3 mm) requerem o uso de cimentos resinosos de cura dupla³⁸. Sendo assim, o cimento resinoso de escolha para esse

caso, levando em consideração a espessura da peça cerâmica, para as mais finas de 1,5mm utilizamos um cimento fotoativado e para as maiores de 2-3mm foi usado o cimento dual.

Um estudo³⁷ investigou o efeito de cimentos resinosos na estabilidade de cor e translucidez de facetas de laminados cerâmicos utilizados para fechamento de diastemas. Sessenta pilares de resina foram preparados para facetas de laminado cerâmico e divididos em seis grupos de acordo com o tipo cerâmico (dissilicato de lítio, silicato de lítio reforçado com zircônia e zircônia translúcida) e o tipo de cimento (Variolink Esthetic LC e RelyX Veneer). O estudo concluiu que o cimento resinoso afeta a cor e a translucidez das facetas de laminado cerâmico usadas para fechamento de diastemas, e as facetas de laminado cerâmico coladas com cimento resinoso Variolink Esthetic LC são mais translúcidas, enquanto as facetas de laminado cerâmico coladas com resina RelyX Veneer são mais resistentes à coloração de café. O laminado de dissilicato de lítio é mais resistente à coloração de café do que as facetas de silicato de lítio reforçado com zircônia e laminado de zircônia translúcida usadas para fechamento de diastemas.

Foi utilizado este cimento resinoso devido a literatura recomendar o uso de cimentos resinosos fotocuráveis com melhor estabilidade de cor para a cimentação de facetas de laminados cerâmicos, uma vez que a mudança de cor dos cimentos de dupla cura afetaria o aspecto estético final dessas restaurações³⁹. Assim, utilizamos escolher esse cimento fotoativado por apresentar qualidades estéticas favoráveis para o caso.

A cerâmica policristalina de zircônia é integralmente composta por cristais e não possui matriz vítrea. Assim, sua densa rede de cristais se opõe à propagação de fissuras, o que resulta em excelentes propriedades mecânicas e biocompatibilidade⁴⁰. A terceira geração desse tipo de cerâmica à base de zircônia translúcida é representada nesse estudo, pela 3D Pro-ML Multilayer (Miiyen). Para as cerâmicas policristalinas, o protocolo adesivo padrão ouro, tem sido reportado como o jateamento com partículas¹⁹, associados ao uso de um agente de união²⁰. Nesse sentido com o advento de sistemas adesivos com MDP, o jateamento com óxido de alumínio tem se destacado²². Este método se baseia na indução de micro retenções pelo impacto das partículas de alumínio na superfície da cerâmica¹⁹ e a interação química posterior com os materiais adesivos contendo MDP²². Contudo, em nosso estudo, não foi feito o jateamento com óxido de alumínio para o preparo das peças de Zircônia, e sim, iniciamos com o condicionamento com ácido fosfórico Ultra-Etch A 35% (Ultradent) por 20s + lavagem e ar + clearfil ceramic primer (Kuraray). Para a cimentação das peças cerâmicas dos elementos dentários 21 e 22 utilizou-se o cimento resinoso dual Panavia V5 (Kuraray).

De acordo com o fabricante, Panavia V5 (Kuraray Noritake Dental Inc, Tóquio, Japão) é um sistema de cimento resinoso adesivo composto por uma pasta de cimento (Paste), Try-in Paste, Tooth Primer, Clearfil Ceramic Primer Plus e K-Etchant Syringe. A pasta é um cimento resinoso dual (fotopolimerizável e/ou autopolimerizável), radiopaco, que libera flúor, destinado a restaurações de cerâmica (dissilicato de lítio, zircônia, etc.), cerâmicas híbridas, resinas compostas e metal. É fornecido em um sistema dispensador de automistura, que permite misturar quantidades iguais dos dois componentes. O Tooth Primer é um primer autocondicionante de estruturas dentais que acelera a polimerização da pasta. Clearfil Ceramic Primer Plus é um primer universal para próteses dentárias, que proporciona uma superfície de melhor adesão à cerâmica, cerâmicas híbridas, resinas compostas e metais. Panavia V5 (Kuraray) está indicado para as seguintes utilizações: cimentação de coroas, pontes, inlays e onlays; cimentação de facetas; cimentação de pontes adesivas e contenções (splints); cimentação de restaurações protéticas sobre abutments de implante e estruturas; cimentação de pinos e núcleos; adesão em amálgama.

Resultados clínicos de um estudo piloto randomizado e controlado foi parte de um estudo maior planejado para o futuro que teve como objetivo comparar o sucesso clínico de dois diferentes cimentos resinosos utilizados na cimentação de próteses fixas de cerâmica de zircônia monolítica CAD/CAM. Panavia F2.0 e Panavia V5 foram utilizados para cimentação. O período de sobrevida foi definido como o tempo em que a restauração foi colocada na boca e durou até que ocorresse um dano irreparável. As falhas reparáveis foram identificadas como falhas relativas e as irreparáveis como falhas absolutas. Até 40 meses de seguimento médio, o desempenho das próteses fixas de cerâmica de zircônia monolítica ligados ao PV5 foi melhor do que ao PF2.0⁴¹.

Nesse mesmo estudo⁴¹, a pasta do cimento PF2.0 continha monômero MDP, mas não havia monômero MDP no interior da pasta do cimento PV5. Foi utilizado primer cerâmico contendo MDP devido à falta do monômero MDP na pasta do PV5. Como resultado, nenhuma descolagem foi observada no grupo PV5, porém todas as falhas de descolagem foram observadas no grupo PF2.0. A razão deste resultado pode ser devido ao fato do monômero MDP no primer cerâmico cobrir totalmente a superfície cerâmica de zircônia no grupo PV5. Embora não houvesse monômero MDP na pasta do cimento PV5, a presença de MDP no primer cerâmico aumentou o sucesso clínico^{42,43}. Com isso, através de achados na literatura, as evidências apontam o uso do monômero MDP como aliado na adesão para a cerâmica em zircônia.

Um estudo *in vitro*⁴⁴ objetivou avaliar a influência de diferentes sistemas cimentícios com diferentes primers cerâmicos na resistência à retenção de coroas de zircônia. Todos os espécimes foram divididos em Grupo M: Multilink Speed/Monobond N, Grupo P: Panavia V5/Clearfil Ceramic Primer Plus, Grupo D: Duo-Link universal/Z-Prime Plus. A resistência à retenção das coroas de zircônia foi melhorada com os sistemas de cimento Multilink Speed e Panavia V5, enquanto o uso do sistema de cimento Universal Duo-Link apresentou apenas metade desses valores de resistência à retenção.

CONCLUSÃO

A seleção do agente de cimentação deve ser orientada dependendo do caso, considerando o procedimento de colagem, substrato, tipo e material da restauração. As instruções do fabricante para a espessura fina da camada de cimento são importantes para o sucesso da restauração a longo prazo. É importante distinguir as propriedades mecânicas e as características gerais dos materiais de cimentação para identificar as melhores opções para cada caso, além de um protocolo adequado de tratamento de superfície tanto para o substrato quanto para as superfícies da restauração antes da cimentação. Ainda, o mais importante na escolha do cimento é o grau de conversão e ele polimerizar adequadamente. Neste caso clínico, foram utilizados os cimentos adequados para a cimentação das cerâmicas de dissilicato de lítio e zircônia translúcida. Sendo assim, o cimento resinoso de escolha para esse caso, levando em consideração a espessura da peça cerâmica, para as mais finas de 1,5mm utilizamos um cimento fotoativado e para as maiores de 2-3mm foi usado o cimento dual. Além disso, através de achados na literatura, as evidências apontam o uso do monômero MDP como aliado na adesão para a cerâmica em zircônia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanweer N. et al. Effect of erosive agents on surface characteristics of nano-fluorapatite ceramic: An in-vitro study. *Molecules* 2022, 27, 4691.
2. Guess PC. et al. All-ceramic partial coverage restorations - midterm results of a 5- year prospective clinical splitmouth study. *J Dent.* 37(8):627-37, 2009.
3. Blatz MB, Vonderheide M, Conejo J. The Effect of Resin Bonding on Long-Term Success of High-Strength Ceramics. *J Dent Res.* 2018 Feb;97(2):132-139. doi: 10.1177/0022034517729134.
4. Peutzfeldt A, Sahafi A, Flury S. Bonding of restorative materials to dentin with various luting agents. *Oper Dent.* 2011 May-Jun;36(3):266-73. doi: 10.2341/10-236-L.
5. Sousa SJL, Poubel DLDN, Rezende LVML, Almeida FT, de Toledo IP, Garcia FCP. Early clinical performance of resin cements in glass-ceramic posterior restorations in adult vital teeth: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2019 Apr 11. pii: S0022-3913(18)31176-4. doi: 10.1016/j.prosdent.2018.12.006.
6. Fleming GJ, Maguire FR, Bhamra G, Burke FM, Marquis PM. The strengthening mechanism of resin cements on porcelain surfaces. *J Dent Res.* 2006 Mar;85(3):272-6.
7. Spazzin A. O. et al. Strengthening of Porcelain Provided by Resin Cements and Flowable Composites. *Oper Dent.* 41(2):179-88, 2016.
8. Wiedenmann F, Becker F, Eichberger M, Stawarczyk B. Measuring the polymerization stress of self-adhesive resin composite cements by crack propagation. *Clin. Oral Investig.* 2021, 25, 1011–1018. [CrossRef] [PubMed]
9. Heboyan A, Zafar MS, Karobari MI, Tribst JPM. Insights into polymeric materials for prosthodontics and dental implantology. *Materials* 2022, 15, 5383.
10. Özcan M, Matinlinna J. Surface conditioning protocol for the adhesion of resin-based cements to base and noble alloys: How to condition and why? *J. Adhes.* 2015; Dent. 17, 372–373. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a34787>
11. Prochnow C, Pereira GKR, Venturini AB, Scherer MM, Rippe MP, Bottino MC, Kleverlaan CJ, Valandro LF. How does hydrofluoric acid etching affect the cyclic load-to-failure of lithium disilicate restorations? *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018a; 87, 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.07.040>
12. Prochnow C, Venturini AB, Guilardi LF, Pereira GKR, Burgo TAL, Bottino MC, Kleverlaan CJ, Valandro LF. Hydrofluoric acid concentrations: Effect on the cyclic load-to-failure of machined lithium disilicate restorations. *Dent. Mater.* 2018b; 34, e255–e263. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.06.028>
13. SCHERER MM, et al. Fatigue failure load of an adhesively-cemented lithium disilicate glass-ceramic: Conventional ceramic etching vs etch & prime one-step primer. *Dental Materials.* 2018; v. 34, n. 8, p. 1134–1143

14. Dapieve KS, et al. One-step ceramic primer as surface conditioner: Effect on the loadbearing capacity under fatigue of bonded lithium disilicate ceramic simplified restorations. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020; Apr;104:103686
15. de Kok P, Pereira GKR, Fraga S, de Jager N, Venturini AB, Kleverlaan CJ. The effect of internal roughness and bonding on the fracture resistance and structural reliability of lithium disilicate ceramic. *Dent. Mater.* 2017; 33, 1416–1425. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.09.018>
16. Tian T, Tsoi JKH, Matinlinna JP, Burrow MF. Aspects of bonding between resin luting cements and glass ceramic materials. *Dent. Mater.* 2014; 30, e147–e162. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.01.017>
17. Lopes GC, et al. Does a self-etching ceramic primer improve bonding to lithium disilicate ceramics? Bond strengths and FeSEM analyses. *Operative Dentistry*. 2019; v. 44, n. 2, p. 210–218.
18. Della Bona, A. Shen, C. Anusavice K J. Work of adhesion of resin on treated lithia disilicate-based ceramic. *Dent Mater.* 2004; 20(4):338-44.
19. Cadore-Rodrigues AC. et al. Air-abrasion using new silica-alumina powders containing different silica concentrations: Effect on the microstructural characteristics and fatigue behavior of a Y-TZP ceramic. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2019; v. 98, p. 11–19, out.
20. Matinlinna JP; Lung CYK, Tsoi JKH. Silane adhesion mechanism in dental applications and surface treatments: A review. *Dental Materials*. 2018; v. 34, n. 1, p. 13–28, jan.
21. Phark J-H, Sartori N, Duarte S. Bonding to silica-based glass-ceramics: a review of current techniques and novel selfetching ceramic primers. *Quintessence of Dental Technology*. 2016;2016:27-36.
22. Nagaoka N. et al. Chemical interaction mechanism of 10-MDP with zirconia. *Scientific Reports*. 2017;v. 7, n. 1, p. 45563, abr.
23. Pini NP, et al. Advances in dental veneers: Materials, applications, and techniques *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* 2012 4 9-16
24. Calamia Jr; Calamia CS. Porcelain laminate veneers: reasons for 25 years of success. *Dent Clin North Am* 2007;51:399–417.
25. Zimmerli B, Strub M, Jeger F, Stadler O, Lussi A. Composite materials: Composition, properties and clinical applications. A literature review. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 2010, 120, 972–986.
26. van den Breemer CR, Vinkenburg C, van Pelt H, Edelhoff D, Cune MS. The clinical performance of monolithic lithium disilicate posterior restorations after 5, 10, and 15 years: a retrospective case series. *Int J Prosthodont.* 2017;30(1):62-65.
27. Pieger S, Salman A, Bidra AS. Clinical outcomes of lithium disilicate single crowns and partial fixed dental prostheses: a systematic review. *J Prosthet Dent.* 2014;112(1):22-30. 34.

28. Teichmann M, Göckler F, Weber V, Yildirim M, Wolfart S, Edelhoff D. Ten-year survival and complication rates of lithium-disilicate (empress 2) tooth-supported crowns, implant-supported crowns, and fixed dental prostheses. *J Dent*. 2017;56:65-77.
29. Kang SY, Lee HN, Kim JH, Kim WC. Evaluation of marginal discrepancy of pressable ceramic veneer fabricated using CAD/CAM system: additive and subtractive manufacturing. *J Adv Prosthodont*. 2018; 10(5):347-353.
30. Gudugunta L, Mynampati P, Jeevan MB, Kumar SM, Akkaloori A, Tejavath SK. The marginal discrepancy of lithium disilicate onlays: computer-aided design versus press. *J Conserv Dent*. 2019;22(4): 336-339.
31. Mörmann WH, Stawarczyk B, Ender A, Sener B, Attin T, Mehl A. Wear characteristics of current aesthetic dental restorative CAD/- CAM materials: two-body wear, gloss retention, roughness and martens hardness. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;20:113-125
32. Edelhoff D, Erdelt KJ, Stawarczyk B, Liebermann A. Pressable lithium disilicate ceramic versus CAD/CAM resin composite restorations in patients with moderate to severe tooth wear: Clinical observations up to 13 years. *J Esthet Restor Dent*. 2023 Jan;35(1):116-128. doi: 10.1111/jerd.12947. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35919964.
33. Silami FD, Mundim FM, Garcia Lda F, Sinhoreti M. A. & Pires-de-Souza, Fd. C. Color stability of experimental composites containing diferent photoinitiators. *J. Dent*. 41(3), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.10.009> (2013).
34. Albuquerque PP, Moreira AD, Moraes RR, Cavalcante LM & Schneider LF. Color stability, conversion, water sorption and solubility of dental composites formulated with diferent photoinitiator systems. *J. Dent*. 2013(41 Suppl 3), e67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.11.02> (2013).
35. Kowalska A, Sokolowski J. & Bociong K Te photoinitiators used in resin based dental composite—A review and future perspectives. *Polymers (Basel)* 13(3), 470. <https://doi.org/10.3390/polym13030470> (2021).
36. Ilie N. Impact of light transmittance mode on polymerisation kinetics in bulk-fll resin-based composites. *J. Dent*. 2017; 63, 51–59.
37. Elkhishen EA, Al-Zordk W, Hassouna M, Elsherbini A, Sakrana AA. Effect of ceramic and resin cement type on color stability and translucency of ceramic laminate veneers for diastema closure: an in vitro study. *Sci Rep*. 2022 Dec 21;12(1):22082. doi: 10.1038/s41598-022-26581-5. PMID: 36543821; PMCID: PMC9772217.
38. Koishi Y, Tanoue N, Atsuta M, Matsumura H. Influence of visible-light exposure on colour stability of current dualcurable luting composites. *J Oral Rehab* 2002;29(4):387–93.
39. Almeida JR, Schmitt GU, Kaizer MR, Boscato N. & Moraes RR. Resin-based luting agents and color stability of bonded ceramic veneers. *J. Prosthet. Dent*. 2015; 114(2), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.01.008>.

40. Nasr E. et al. All-ceramic computer-aided design and computer-aided manufacturing restorations: evolution of structures and criteria for clinical application. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2019; [S. l.], v. 20, n. 4, p. 516-523, apr.
41. Bilir H, Yuzbasioglu E, Sayar G, Kilinc DD, Bag HGG, Özcan M. CAD/CAM single-retainer monolithic zirconia ceramic resin-bonded fixed partial dentures bonded with two different resin cements: Up to 40 months clinical results of a randomized-controlled pilot study. *J Esthet Restor Dent*. 2022 Oct;34(7):1122-1131. doi: 10.1111/jerd.12945. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35920051.
42. Kern M, Passia N, Sasse M, Yazigi C. Ten-year outcome of zirconia ceramic cantilever resin-bonded fixed dental prostheses and the influence of the reasons for missing incisors. *J Dent*. 2017;65:51-55. doi: 10.1016/j.jdent.2017.07.003.
43. Sasse M, Eschbach S, Kern M. Randomized clinical trial on single retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures: influence of the bonding system after up to 55 months. *J Dent*. 2012;40(9):783- 786. doi:10.1016/j.jdent.2012.05.009.
44. Shokry M, Al-Zordk W, Ghazy M. Retention strength of monolithic zirconia crowns cemented with different primer-cement systems. *BMC Oral Health*. 2022 May 19;22(1):187. doi: 10.1186/s12903-022-02223-0. PMID: 35590310; PMCID: PMC9118569.

Capítulo 9

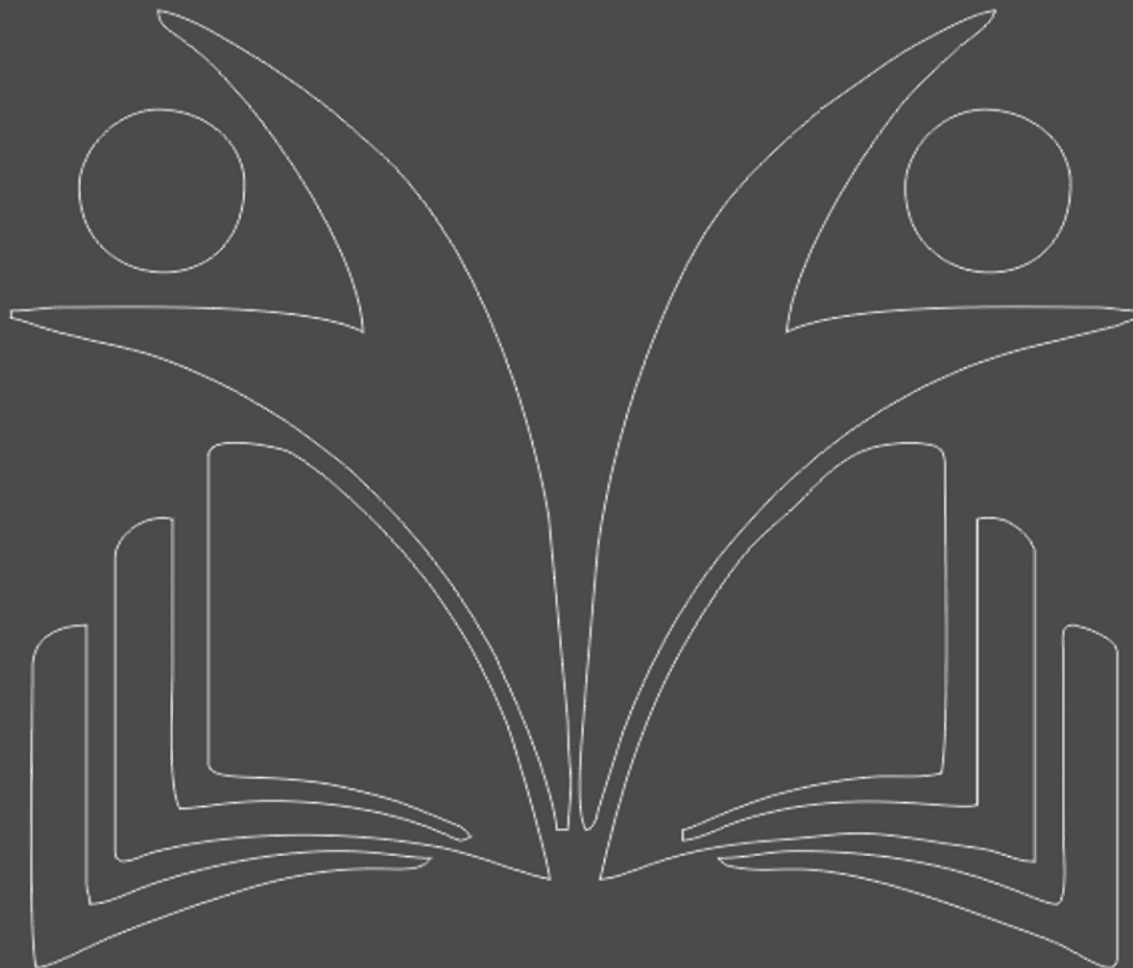


10.37423/240709201

AVALIAÇÃO CLÍNICA, ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE SETE CASOS DA ÚLCERA DE MARJOLIN

Orlando José dos Santos

Universidade Federal do Maranhão



Resumo:

Introdução: A úlcera de Marjolin é um raro carcinoma que cresce em pele previamente lesada. Sua patogênese não é bem elucidada e seu prognóstico permanece incerto. **Objetivo:** Analisar as variáveis clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas de seis casos de carcinoma em local de queimadura prévia atendidos no Hospital Aldenora Bello/IMOAB no período de 2007 a 2011, São Luís- MA. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo e transversal com coleta de dados através de investigação de prontuário, revisão de lâminas de histopatológico e obtenção de lâminas de imunohistoquímica através dos blocos de parafina. **Resultados:** Dos sete casos selecionados, predominou o sexo masculino. A idade variou entre 42 e 77 anos. A média de latência foi de 43 anos. Quanto à localização anatômica o tronco foi o mais acometido. Todos os pacientes tiveram metástase ou ao diagnóstico ou no seguimento com dois casos com metástase para linfonodos inguinais, axilar e poplíteos e dois casos de recidiva local. Todos tiveram o tipo histológico de carcinoma de células escamosas (CCE) predominando o grau bem diferenciado. Houve invasão vascular em 50% dos casos e invasão perineural em dois pacientes. Em um dos casos não houve expressão do p53. Em todos os casos avaliáveis foram observados a presença do MLH1 e MSH2. Cinco casos não se viu a expressão do HER2 e um era não avaliável. A COX-2 não foi expressão em dois casos. **Conclusão:** A úlcera de Marjolin tem prognóstico pior que o CCE por radiação UV e possível carcinogênese através do p53, mas sem definição quanto à instabilidade microssatélite. Não foi encontrado sensibilidade quanto aos inibidores de tirosina quinase e a COX-2 mostrou possível papel terapêutico.

Palavras chave: Marjolin, imunohistoquímica, histopatológico.

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas que surgem em cicatrizes de queimaduras são doenças heterogêneas que têm sido conceituadas de diferentes formas ao longo do tempo. Sabe-se que Celso foi o primeiro a descrever essa entidade no século I d.C. No entanto, foi o cirurgião francês Jean-Nicholas Marjolin, em 1828, quem a denominou "*úlcera cancroide*" sem estabelecer claramente seu significado.¹

Embora carcinomas em locais de queimaduras anteriores tenham se tornado sinônimos de úlcera de Marjolin, a literatura inclui outras etiologias sob este título, como úlceras de pressão, fístulas urinárias, osteomielite, vacinações, estase venosa, hidradenite supurativa, lúpus vulgar, perifoliculite, entre outras.²

A incidência dessa neoplasia não é bem definida, mas estima-se que aproximadamente 2% das cicatrizes de queimaduras sofram transformação maligna. Apesar de diferentes tipos de células serem observados nessas lesões, o principal tipo histológico é o carcinoma de células escamosas (CCE). Carcinoma de células basais (CCB), melanoma maligno e malignidades mesenquimais são menos comuns na úlcera de Marjolin. Aproximadamente 2% dos carcinomas espinocelulares e 0,3% a 0,5% dos carcinomas basocelulares surgem em cicatrizes de queimaduras.³

Anatomicamente, há uma predominância de carcinomas nas extremidades, especialmente nos membros inferiores. Carcinomas em cicatrizes de queimaduras são tipicamente vistos em membros inferiores (43,7%), membros superiores (22,4%), tronco (11,5%) e cabeça (22,4%).⁴

A úlcera de Marjolin pode ocorrer em qualquer raça e idade. Homens são mais comumente afetados do que mulheres, numa proporção de 3:1. No entanto, essa predominância masculina provavelmente se deve ao fato de os homens se queimarem mais frequentemente. A idade média de aparecimento é de 58 anos. Na literatura, a idade mais jovem registrada foi de 18 anos e a mais avançada de 84 anos. O período de latência entre a lesão e o surgimento do câncer varia de 4 semanas a 81 anos, com uma média de 30 anos.⁵

A patogênese exata dos carcinomas em cicatrizes de queimaduras não é conhecida. No entanto, é provável que esteja relacionada à irritação crônica da área afetada. Postula-se que a liberação de toxinas pela autólise e heterólise da cicatriz de queimadura, a fase prolongada de cicatrização, a presença de mitose exacerbada suscetível a mutações, a regeneração linfática deficiente em cicatrizes e os grupos de células epiteliais deslocadas induzam células pré-neoplásicas a se transformarem.⁶

Não há consenso quanto ao comportamento e prognóstico dessas lesões, possivelmente devido à raridade da condição, resultando em opiniões divergentes sobre a malignidade da doença. Bean, em uma série de 70 casos de carcinomas da mão, onde 23% eram CCB e 77% CEC com etiologias distintas, revelou uma taxa mais elevada de recidiva de 9% e de metástase de 38% nos pacientes com CEC sobre úlcera de Marjolin em comparação com aqueles com lesões induzidas pelo sol. Apesar da taxa de metástase de muitos carcinomas espinocelulares ser de 0,5% a 3%, aqueles originados de cicatrizes de queimadura têm uma taxa de metástase média de aproximadamente 30%. Em contrapartida, Epstein reportou uma taxa de metástase no momento do diagnóstico de 2%.⁷

As metástases ocorrem primariamente através dos linfonodos regionais, com uma média de 22% (variando entre 5,6% e 60%), significativamente maior do que em carcinomas espinocelulares usuais. O diagnóstico da úlcera de Marjolin, assim como de outros cânceres de pele, é feito basicamente através da análise histopatológica. No entanto, a imunohistoquímica é usada para tentar entender a via de carcinogênese e o prognóstico dessa doença ainda pouco compreendida.⁸

As reações imunohistoquímicas são utilizadas em diversas situações dentro de um laboratório de patologia cirúrgica, incluindo: 1) elucidação do tecido de origem de uma neoplasia indiferenciada; 2) determinação do órgão de origem de uma neoplasia diferenciada; 3) subclassificação de linfomas; 4) pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas neoplasias; 5) identificação de estruturas, organismos e materiais secretados pelas células; 6) detecção de células neoplásicas metastáticas.⁹

O gene p53 desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular e na indução da apoptose, sendo alvo de interesse quanto ao seu potencial terapêutico. A imunohistoquímica tem alto valor preditivo em revelar anomalias no gene p53, pois muitas das moléculas alteradas têm meia-vida aumentada, tornando-as prontamente detectáveis.¹⁰

O reparo de incompatibilidade de DNA (MMR) é um importante mecanismo de prevenção de erros de replicação, impedindo mutações. O MMR é particularmente eficaz na correção de anomalias estruturais que ocorrem durante a replicação repetida de regiões mono ou dinucleotídeos de DNA. Em genes expressos, isso resulta em proteínas inativas. Em regiões microssatélites não expressas, causa instabilidade microssatélite. A observação de um grande número de alterações nas sequências de microssatélites em um determinado tecido tumoral indica a ausência de uma função normal de reparo de DNA, representando uma evidência indireta de deficiência na ação das proteínas de reparo devido a mutações. Esse tipo de defeito genético é denominado erros de replicação (RER+).¹¹

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um membro protótipo da família do EGFR, que inclui HER2/neu, HER3 e HER4. Esses receptores são alvos terapêuticos ideais, pois desempenham um papel crítico na proliferação tumoral e na sobrevida do paciente, e ativações e mutações específicas podem causar crescimento tumoral. Também foi demonstrada uma forte associação entre pior prognóstico e expressão aumentada de HER2 e EGFR.¹²

Estudos epidemiológicos mostram que drogas anti-inflamatórias não esteroides, cujo alvo é a ciclooxigenase (COX), reduzem a incidência e mortalidade de câncer colorretal e diversos outros. A prostaglandina E2 (PGE2), gerada pela COX nas células tumorais, tem funções antiapoptótica, angiogênica e invasiva, indicando que a COX é um importante modulador de imunotolerância. Logo esse estudo tem o propósito de correlacionar os dados clínicos da úlcera de Marjolin com possíveis fatores prognósticos e terapêuticos, bem como tentar elucidar possíveis vias de carcinogênese para melhor classificação da doença e aprimorar a sobrevida dos pacientes acometidos.^{13,14,15,16}

2. MATERIAS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, transversal por meio de preenchimento de ficha protocolo através de consulta de prontuário e análise do material de biópsia de seis pacientes atendidos no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, São Luís, Maranhão no período de maio de 2007 a maio de 2011 com história de carcinoma espinocelular em sítio de queimadura térmica prévia (Úlcera de Marjolin).

Os prontuários foram resgatados do Serviço de Arquivos Médicos (SAME) do Hospital Aldenora Bello/IMOAB e analisados na própria instituição. Os dados clínicos correspondem à idade; sexo; topografia da lesão; período de latência (tempo transcorrido entre a queimadura e o diagnóstico) e metástase que foram analisados de acordo com preenchimento de ficha protocolo.

Foram revisadas as lâminas resgatadas no serviço de patologia do mesmo hospital para análise histopatológica que correspondeu à identificação do tipo histológico, gradação morfológica, tamanho do tumor, avaliação de invasão nervosa, vascular, reação desmoplásica, infiltrado inflamatório peri e intratumoral e avaliação de margens cirúrgicas.

As reações de imunohistoquímica foram automatizadas sendo que as lâminas foram identificadas com etiquetas de códigos de barras e processadas no equipamento Benchmark XT (Ventana) para desparafinização em solução de EZ PREP e recuperação antigênica por calor em solução CC1 pH alto a

96°C sendo: p53, COX-2 e HER-2 por 30 minutos e MLH1 e MSH2 por 60 minutos. A incubação do anticorpo primário foi de 32 minutos para p53, MLH1, MSH2, COX-2 e de 12 minutos para HER2.

A peroxidase endógena foi bloqueada por 5 minutos utilizando-se o reagente de bloqueio de peroxidase (ultraView Universal DAB Inhibitor(3% H₂O₂), seguido de lavagem em solução de lavagem (Wash-buffer).Em seguida os cortes foram incubados com anticorpo primário previamente padronizados .

Na sequência os cortes foram incubados com polímero HRP (HRP Multimer) com subseqüentes lavagens em tampão. Logo após foram incubados com o cromógeno Diaminobenzidine (DAB) lavados em tampão e contracolorados com hematoxilina (Hematoxylin II-Ventana), lavadas em solução de lavagem, água com detergente para retirada do LCS, seguida de lavagem em água corrente destilada. As lâminas foram desidratadas em álcool, xilol e montadas em equipamento automatizado (Tissue-Tek film).

A análise de dados foi feita através de médias, medianas e porcentagem, porém, devido ao número reduzido da amostra avaliada, não foi necessária a aplicação de nenhum teste estatístico.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão, sob número de parecer 249.223 e CAAE 12734313.4.0000.5086.

3. RESULTADOS

No presente estudo os sete pacientes avaliados foram vítimas de queimaduras térmicas de terceiro grau. O sexo prevalente foi o masculino com seis casos. A idade variou entre 42 e 77 anos, sendo que a maioria apresentava faixa etária acima de 60 anos. A média do tempo de latência foi de 43 anos variando entre quatro e 68 anos. No que diz respeito à localização anatômica o tronco foi o mais acometido (66,6%).

Tabela 1: Dados Demográficos e Clínicos dos Pacientes Avaliados

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Latência (anos)	Localização Anatômica	Metástase ao Diagnóstico	Metástase no Seguimento Clínico	Tempo até Metástase (meses)	Recidiva Local	Local da Metástase	Metástase SNC, Pulmão ou Fígado	Seguimento Perdido
1	Masculino	42	4	Tronco	Não	Sim	4	Não	Linfonodos inguinais e axilares	Não	Sim
2	Masculino	55	33	Tronco	Não	Sim	7	Sim	Linfonodos poplíteos	Não	Sim
3	Masculino	77	68	Tronco	Não	Sim	5	Não	Linfonodos inguinais	Não	Sim
4	Masculino	65	60	Tronco	Sim	Sim	1	Sim	Linfonodos axilares	Não	Sim
5	Masculino	70	50	Tronco	Não	Sim	3	Não	Linfonodos poplíteos	Não	Sim
6	Feminino	63	45	Tronco	Não	Sim	2	Não	Linfonodos inguinais e axilares	Não	Sim
7	Feminino	56	20	Tronco	Sim	Sim	2	Sim	Linfonodos axilares	Não	Não

Fonte: Autores (2024)

Entre os seis pacientes, um já apresentava metástase ao diagnóstico, porém todos os outros apresentaram metástase no seguimento clínico com uma mediana de quatro meses após o diagnóstico. Dois pacientes (33,3%) tiveram recidiva local. Outros dois tiveram metástase em linfonodos inguinais, poplíteos e axilares. Nenhum dos pacientes teve metástase do sistema nervoso central (SNC), pulmão ou fígado. Houve perda de seguimento de todos os pacientes.

Tabela 2: Análise Histopatológica dos Pacientes

Paciente	Tipo	Tamanho da Lesão (cm)	Invasão Perineural	Invasão Vascular	Reação Desmoplásica	Infiltrado Inflamatório	Comprometimento de Margens Cirúrgicas
1	Carcinoma de Células Escamosas	1,8 x 1	Não	Não	Moderada	Moderada	Sim
2	Carcinoma de Células Escamosas	4 x 2,5	Sim	Sim	Intensa	Discreta	Sim
3	Carcinoma de Células Escamosas	3 x 2	Não	Sim	Moderada	Discreta	Não
4	Carcinoma de Células Escamosas	14 x 8	Sim	Sim	Moderada	Moderada	Sim
5	Carcinoma de Células Escamosas	7 x 5	Não	Sim	Moderada	Discreta	Não
6	Carcinoma de Células Escamosas	9x5	Sim	Sim	Moderada	Moderada	Sim
7	Carcinoma de Células Escamosas	2 x 1.5	Não	Não	Moderada	Discreta	Sim

Fonte: Autores (2024)

Quanto à análise histopatológica, todos os pacientes tiveram diagnóstico de carcinoma de células escamosas predominando a gradação morfológica descrita como bem diferenciada. O tamanho das lesões nos pacientes estudados variou entre 1,8 x 1 cm a 14 x 8 cm. A invasão perineural foi observada em dois pacientes e a invasão vascular em 50% dos casos. Em 66,6% dos casos foi visto moderada reação desmoplásica e em um caso foi observado uma intensa reação. Em todos os casos foi observado infiltrado inflamatório peri e intratumoral sendo dois casos moderada infiltração e o restante discreta. Em 50% foi visto comprometimento de margens cirúrgicas.

Não foi observado neste estudo relação entre a gradação morfológica e o período de latência nem com a presença ou não de metástase. Foi visto que os pacientes com os dois maiores períodos de latência (68 e 60 anos) apresentavam ambos carcinomas bem diferenciados. O paciente com metástase ao diagnóstico tinha carcinoma bem diferenciado, assim como aquele que teve maior tempo entre o diagnóstico e o surgimento de metástase (sete meses).

Foi observado que a paciente com a maior lesão era a mesma como menor tempo de surgimento de metástase (um mês) após o diagnóstico e que o paciente com menor lesão era o mesmo com maior tempo entre o diagnóstico e a metástase, sugerindo que a dimensão do tumor influencie no tempo livre sem doença.

Foi observado que o paciente com metástase ao diagnóstico e a paciente com menor tempo entre a metástase e o diagnóstico tinha invasão neural e vascular. Também foi visto que o paciente com o maior tempo entre o diagnóstico e o surgimento de outro foco da doença não possuía invasão. Porém também viu-se que o segundo paciente com maior tempo livre de doença livre possuía invasão vascular e neural.

Não foi observada relação significativa entre o comprometimento de margens cirúrgicas e o tempo livre de doença, porém foi visto que os dois pacientes que tiveram recidiva local possuíam margens cirúrgicas comprometidas.

Quanto à análise imunohistoquímica foi observado a que o marcador p53 não foi expresso apenas em um caso. Infelizmente, devido às condições pré-analíticas, o marcador MLH1 teve condições não avaliáveis em três casos. Porém, nas lâminas avaliáveis, foi visto a presença em todos os pacientes. O marcador MSH2 esteve presente em cinco dos casos e no outro, também devido às condições pré-analíticas, não foi possível a avaliação. A COX-2 esteve presente em 66,6% dos casos. O HER2 não foi expresso em 83,3% dos casos e em um deles não foi possível realizar uma avaliação fidedigna.

Tabela 3. Análise Imunohistoquímica dos Pacientes.

Paciente	Expressão p53	Expressão MLH1	Expressão MSH2	Expressão COX-2	Expressão HER2
1	Sim	Não Avaliável	Presente	Sim	Não
2	Sim	Presente	Presente	Sim	Não
3	Sim	Não Avaliável	Não Avaliável	Não	Não
4	Sim	Presente	Presente	Sim	Não Avaliável
5	Sim	Presente	Presente	Não	Não
6	Não	Presente	Presente	Sim	Não
7	Não	Presente	Presente	Não	Não

Fonte: Autores (2024)

4. DISCUSSÃO

As úlceras de Marjolin são tumores raros que se originam em pele cronicamente inflamada ou pele traumatizada⁵. O nosso estudo foi de casos com queimadura térmica prévia. Da Costa, em 1903 foi quem incorporou o termo úlcera de Marjolin para descrever degeneração maligna das cicatrizes de pele, especialmente queimaduras¹⁴. Porém, há alguns critérios para que a lesão seja relacionada à cicatriz crônica de queimadura: 1) o câncer deve se originar dentro dos limites da área queimada; 2) não deve haver nenhuma lesão similar no mesmo local; 3) o tipo histológico do tumor deve ser compatível com a cicatriz de queimadura; 4) deve haver um período de latência entre o surgimento do tumor e da queimadura. Quanto a esse período de latência, há dois tipos: o crônico (maior que um ano) e o agudo (entre quatro semanas e um ano)⁵. No nosso estudo, todos os casos são do tipo crônico com uma média de 43 anos.

No nosso estudo a predominância do sexo acometido foi do masculino, corroborando com a incidência descrita em literatura de aproximadamente 62%². Porém Huang em seu estudo com 11 casos não viu diferenças entre os sexos¹⁰. Contudo, o fato de que homens tenham uma tendência maior à úlcera de Marjolin pode ser uma inferência errônea. Não é claro se há uma predisposição do sexo masculino ao tumor ou apenas uma maior taxa de queimaduras no referido sexo⁸.

A idade média de surgimento do tumor é na quinta década de vida com uma variação de 18-84 anos¹⁴. Foi observado entre os casos uma média de 60 anos com variação entre 42 e 77 anos. Quanto à localização do tumor, é descrito que normalmente se apresenta nas extremidades, escalpo ou pescoço⁴. Porém no nosso estudo foi observado maior frequência de acometimento do tronco com 66,6% dos casos. Em nenhum outro estudo foi mostrado uma predominância dessa área para o acometimento da doença.

A úlcera de Marjolin tende a ser mais agressiva do que outros tipos de câncer de pele e tem uma taxa maior de metástase regional e mortalidade⁵. Neste estudo foi visto que todos os casos tiveram metástase, sendo que uma delas foi observada já no momento do diagnóstico. As metástases ocorrem primeiramente pelos linfonodos regionais em aproximadamente 35-36%¹⁴. Em nosso estudo, dois pacientes tiveram metástase em linfonodos inguinais, poplíteos e axilar.

Como este carcinoma leva a uma confusão no momento do diagnóstico por não ser um carcinoma não melanoma típico, a confirmação pode ser alcançada através do exame histopatológico que se mantém o padrão ouro²⁷.

Apesar de muitos tipos celulares diferentes poderem ser vistos neste tipo de câncer, o principal tipo histopatológico é o carcinoma de células escamosas⁴. Um total de 71% de tumores em cicatriz de queimadura são CCE, 12% são CCB e 6% são melanoma, sendo o sarcoma um tipo raro¹⁰. Foi observado que todos os casos estudados são do tipo CCE.

Os CCE podem ser classificados como de novo que é uma variante particularmente agressiva no qual falta um pré-cursor e, assim, cresce independentemente em uma pele que foi cronicamente traumatizada e doente. Não têm correlação com a exposição solar e não mostram nenhuma evidência de CCE ou lesão actínica prévia²⁸. Os casos deste estudo se enquadram nesta classificação.

Histopatologicamente, CCE de novo de longe se assemelham aos CCE bem diferenciados convencionais, entretanto eles são associados a uma úlcera ou cicatriz ao invés de uma ceratose actínica. Adicionalmente, podem ser distinguidos dos CCE convencionais pela ausência de elastose solar na derme. Centralmente a lesão pode ser atrófica ou ulcerada com invasão de células tumorais vinda da epiderme ou da úlcera²⁸.

O Real Colégio de Patologia do Reino Unido refere que, similarmente ao carcinoma basal, o relato histopatológico do carcinoma de células escamosas deve incluir padrão patológico, mudanças morfológicas das células, grau de diferenciação, profundidade e extensão da invasão da derme e a presença de invasão perineural, vascular ou linfática²⁷. Nos nossos pacientes foi encontrado um predomínio do tipo bem diferenciado, com dois casos de invasão perineural e em metade dos casos de invasão vascular. O infiltrado linfocitário foi observado em todos os pacientes sendo que em dois foram moderados e nos demais discreto.

Os fatores prognósticos para a recorrência deste tipo de neoplasia são os mesmos para o câncer de pele em geral (tamanho, grau patológico, profundidade de invasão e localização)¹. Invasão perineural é uma infrequente complicação dos CCE (2,5-14%) e dos CCB (3%) relacionados a exposição solar e são associados a uma maior taxa de recorrência e metástase e um risco significativo de morbidades clínicas devido a um déficit neurológico²⁷. Não foi encontrado na literatura sobre esta relação com CCE em cicatriz de queimadura. Apesar de todos os pacientes do estudo apresentarem metástase ou ao diagnóstico ou durante o seguimento, aqueles que apresentaram invasão perineural foram aqueles com recorrência local da doença. Porém não houve nenhum caso de acometimento do sistema neurológico.

Além das aplicações práticas (conhecer a origem primária de tumor metastático, histogênese de tumores pouco diferenciados, definição de comportamento biológico do tumor, determinação de

micrometástases, índice de proliferação celular), o uso da imunohistoquímica para a pesquisa de oncogenes, genes supressores de tumor, fatores de crescimento cresce exponencialmente. Com a descoberta de novo genes que participam da gênese e do desenvolvimento das neoplasias malignas, a identificação das proteínas que esses genes codificam, podendo avaliar sua funcionabilidade, é fundamental na evolução do conhecimento²⁹.

Atualmente, o p53 é conhecido ter um papel chave em praticamente todos os tipos de cânceres e a perda ou a mutação deste gene pode ser identificada em mais de 50% das neoplasias malignas do mundo. Como supressor de tumor, o p53 é essencial para a prevenção de proliferação celular inapropriada e manutenção da integridade do genoma após estresse genotóxico²⁰. A inativação do p53 tem um importante papel na indução de câncer de pele não melanoma por radiação ultravioleta e a transcrição desse fator geralmente é mutada nesta doença²⁷. Foi observado que em cinco pacientes tiveram expressão da proteína p53 sugerindo que o caminho carcinogênico pode ter envolvimento com a mutação deste gene. Grosseiramente, 90% dos CCE e 50% dos CCB têm mutação no p53²⁷. Há um relato de que a superexpressão de p53 pode conferir com potencial metastático em CCE de pele sem nenhuma relação com aumento de proliferação³⁰. Na nossa pesquisa, foi visto que cinco pacientes tiveram metástase acompanhada com a expressão do p53.

As proteínas de reparo do DNA são importantes para a manutenção da estabilidade genômica e supressão de tumorigêneses devido ao papel delas no reparo dos erros de DNA após a replicação³¹. A instabilidade microssatélite é a observação de que o DNA extraído de células de determinados tumores apresentam alterações no número de unidades repetidas em um ou mais microssatélites quando comparados aos mesmos microssatélites existentes em amostras de DNA de um tecido normal do mesmo indivíduo, como aquele obtido nas células sanguíneas, por exemplo²³. Um estudo em ratos sugeriu que a tumorigênese de câncer de pele induzido por UVB pode se desenvolver por caminhos moleculares diferentes daqueles de tumores espontâneos formados pela falta das proteínas de reparo³¹. Nos nossos casos não foi observada perda da expressão da proteína MLH1 assim como em nenhum foi observado a perda de MSH2. Não foi encontrado na literatura relatos de associação entre as proteínas de reparo e carcinoma sobre cicatriz de queimadura.

Para a maioria dos eventos de MMR as proteínas importantes são MSH2, MHL1, MSH6 e PMS2. O gene MutSa expressa os heterodímeros MSH2 e MSH6 que têm uma afinidade particular por bases únicas sem pares e anomalias estruturais envolvendo repetições mono ou dinucleotídeos. O reconhecimento de incompatibilidade precede o recrutamento do gene MutLa, cujos heterodímeros são o MHL1 e o

PMS2. Este fator parece proporcionar um acoplamento molecular entre os fatores de reconhecimento e as proteínas envolvidas na excisão e etapas de substituição de reparo³¹. As proteínas MLH1 e PMS2 são responsáveis pela correção de mutações pelo estresse oxidativo³¹ e mesmo assim a lesão traumática (queimadura) pareceu não promover a não expressão das proteínas na área do tumor.

A maioria dos tecidos produzem níveis baixos ou indetectáveis de COX-2 sob condições basais, mas quando há um estímulo inflamatório esses níveis aumentam e voltam às condições anteriores tão logo cessa o estímulo. Entretanto, a persistência da expressão constitui um marcador biológico para inúmeras malignidades e, em certos casos, está associado a um pior prognóstico³². A isoenzima da COX-2 induz caminhos antiapoptóticos, próangiogênicos e outras formas de tumorigênese. Apesar da COX-2 não ser superexpressa no CCB, é em 40% dos CCE²⁵. Foram vistos neste estudo quatro casos com expressão deste marcador. Também é relatado na literatura que a COX-2 tem função regulatória direta na atividade do p53, apesar de não ser conhecido aonde os efeitos inibitórios da ciclooxigenase na atividade de transcrição da p53 resultam na interação destas duas moléculas ^{25,33}. Foi observado que em um dos casos de não expressão da COX-2 foi o mesmo onde não houve expressão do p53, corroborando a possível relação entre estes dois marcadores. É possível que o uso de antiinflamatórios não esteroidais, em particular a aspirina reduza o risco de CCE²⁵.

O receptor de tirosina quinase, o fator receptor de crescimento epidermal (EGFR), HER-2, Her-3 e HER-4 são envolvidos na patogênese de inúmeras neoplasias malignas. Entretanto, o papel na carcinogênese do CCB e CCE não está bem definido³⁴. Já é descrito que em mais de 43% dos CCE avançados há superexpressão do EGFR³⁵. Mesmo não muito bem estudado e caracterizado as mutações do EGFR no CCE, nosso estudo não demonstrou a expressão significativa do HER2 na análise de imunohistoquímica, indo contra a apresentação do CCE secundário a irradiação UV. Não foram encontrados estudos que mostrem relação específica entre este marcador e a úlcera de Marjolin.

O uso de inibidores de tirosina quinase e anticorpos antiEGFR pode ser útil no tratamento de CCE como uma droga terapêutica suplementar ou aplicado tanto tópica quanto intralesionalmente³⁵. Como não houve uma grande expressão do HER2, este tipo de tratamento para carcinoma sobre cicatriz de queimadura talvez não seja a melhor escolha.

Um estudo demonstrou que a COX2 regula positivamente a expressão de HER2 através da produção de prostaglandina E2 e que a inibição da COX2 promove um decréscimo da expressão de HER2 um uma melhora na sensibilidade celular à daunomicina³⁶. Como não foi observado expressão do HER2

em nenhum dos casos (e um não foi possível a avaliação), não foi estabelecida nenhuma relação entre estes dois marcadores e possível melhor prognóstico quando ambos inibidos.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os dados clínicos, a úlcera de Marjolin revelou-se uma variante mais agressiva do carcinoma espinocelular (CCE), com tendência à recorrência local e à metástase. A proteína p53 demonstra uma forte relação com a carcinogênese em neoplasias sobre cicatrizes de queimadura, em contraste com a instabilidade microssatélite. A COX-2 pode desempenhar um papel terapêutico no manejo da úlcera de Marjolin. A ausência de expressão do HER2 sugere que o tratamento com inibidores de tirosina-quinase pode não ser totalmente eficaz. No entanto, nosso estudo necessita de confirmação através da análise de um maior número de casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto-Dávalos BA, Cortés-Flores AO, Bandera-Delgado A, Luna-Ortiz K, Padilla-Rosciano AE. Neoplasia maligna em cicatriz de queimadura: úlcera de Marjolin. Informe de dos casos y revisión de la literatura. *CirCirurj*. 2008;76:329-31.
2. Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn Scar neoplasms: A literature review and statistical analysis. *Burns*. 2005;31:403-13.
3. Tank J, Scharschmidt T, Weiner SD. Development of bilateral lower extremity Marjolin Ulcer after childhood burns. *Am J Orthop*. 2008;37:113-15.
4. Copcu E, Çulhaci N. Marjolin's ulcer on the nose. *Burns*. 2002;28:701-04.
5. Tiftikcioglu YO, Ozek C, Bilkay U, Uckan A, Akin Y. Marjolin Ulcers Arising on Extremities. *Annals of Plastic Surgery*. 2010;64:318-20
6. Tania J. Burn Scar carcinoma diagnosis and management. *Dermatol Surg*. 1998;22:561-565.
7. Mathes SJ. Tumors of head, neck and skin. Management of non melanoma skin cancer. *Plastic Surgery*. (2nd ed) 2006;Vol.5:437-9.
8. Er-Fan X, Li AO, Shi-ling W, Shao-Yu K, Guang-Xiu C. Burn scar carcinoma: Case reports and review of the literature. *Ann MBC*. 1992;5:2.
9. Bostwick J, Pendergrast JW, Vasconez LO, Ulcer M. An immunoprivileged tumor. *Plast Reconstr Surg*. 1976;57:66-8.
10. Huang CY, Feng CH, Hsiao YC, Chuang SS, Yang JY. Burn Scar Carcinoma. *Journal of Dermatological Treatment*. 2010;21:350-56
11. Nina G, Charalambos M, Chris B, Buetttemeyer R. Squamous cell carcinoma arising on a skin graft 64 years after the primary injury. *Dermatol Online*. 2007;13:2.
12. Celikoz B, Demiriz M, Selmanpakoglu A shorter lag period of Mesenchymal Malignancy on Marjolin's ulcer. *Burns*. 1997;23:72-4
13. Calikapan GT, Akan M, Karaca M, Aköz T. Marjolin Ulcer of the scalp: intruder of a burn scar. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2008;19:1020-25.
14. Aydogdu E, Yildirim S, Akoz T. Is surgery na effective and adequate treatment in advanced Marjolin's ulcer? *Burns*. 2005;31:421-31.
15. Bean DJ, Rees RS, O'leary JP, Lynch B. Carcinoma of the hand: a 20-years experience. *South Med J* 1984;77(8):998-1000.
16. Moller R, Reyman F, Hou-Jensen K. Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1979; 115:703-5.

17. Dvorak HF. Tumors wounds that do not heal. Simalarities between tumor stroma generation and wound healing. N Eng J Med 1986;315:1650-7.
18. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastasis from squamous cell carcinomas of the skin. Arch Berm 1968; 97:245.
19. Werner, B. et al. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. J Bras Patol Med Lab 2005; 41: 353-64
20. Bai, L et al. p53: Structure, Function and Therapeutic Applications. J. Cancer Mol. 2006;2(4): 141-153
21. Ren ZP, Pontén F, Nistér M, Pontén J. Two distinct p53 immunohistochemical patterns in human squamous-cell skin cancer, precursors and normal epidermis. Int J Cancer (bed. Oncol.) 1996; 69:174-179
22. Karran P, Offman J, Bignami M. Human mismatch repair, drug-induced DNA damage, and secondary cancer. Biochime 2003; 85: 1149-1160
23. Pinho MSL. Câncer colorretal com instabilidade de microssatélites: Uma doença diferente. Rev bras Coloproct 2002; 22(2):139-144
24. Capuzzo F et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor–positive non–small-Cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2005;23:5007-5018
25. Torti DC et al. Analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use in relation to nonmelanoma skin cancer: A population-based case-control study. J Am Acad Dermatol 2011;65: 304-12
26. Copcu E, Aktas A, Sisman N, Oztan Y. Thirty-one cases of Marjolin's Ulcer. Clinical and Experimental Dermatology. 2003;28:138-41
27. Maddan V, T Lear J, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet. 2010; 375: 673-85
28. Yanosfky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. Journal of Skin Cancer. 2010;2011:1-13
29. Bretani MM, Coelho FRG, Kowalski LP. Bases da Oncologia 2ªed. Lemar Livraria; Editora Marina; Tecmedd Editora, 2003
30. Shimizu T, Murakami T, Oga A et al. Prognostic significance of expression of p53 protein and ki-67 antigen in well-diferentiated squamous cell carcinoma of the skin. J Dermatol. 1999; 26:837-840
31. Young LC, Thulien KJ, Campbell MR, Tron VA, Andrew SE. DNA mismatch repais proteins promote apoptosis and suppress tumorigenesis in reponse to UVB irradiation: an in vivo study. Carcinogenesis. 2004; 25:1821-27
32. Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. Clinica Chimica Acta. 2011; 412: 671-87

33. Choi EM et al. COX-2 regulates p53 activity and inhibits DNA damage-induced apoptosis. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2005; 328: 1107-12
34. Krähn G et al. Coexpression patterns of EGFR, HER2, HER3 and HER4 in non-melanoma skin cancer. European Journal of Cancer. 2001; 37: 251-59
35. Uribe P, Gonzales S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: Molecular bases for EGFR- targeted therapy. Pathology- Research and Practice. 2011; 207: 337 42
36. Benoit V, Relic B, de Leval X, Chariot A, Merville MP, Bours V. Regulation of HER2 oncogene expression by cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. Oncogene. 2004; 23:1631-35

ANEXO 1

FICHA PROTOCOLO

Nome _____

Idade _____ Data de nascimento ____ / ____ / ____ Sexo _____

Procedência _____

Topografia da lesão _____

Período de latência _____

Metástase ao diagnóstico? Sim ____ Não ____

Metástase durante seguimento clínico? Sim ____ Não ____

Quanto tempo após o diagnóstico? _____

Local de metástase: _____

Paciente com seguimento clínico? Sim ____ Não ____

APÊNDICE I

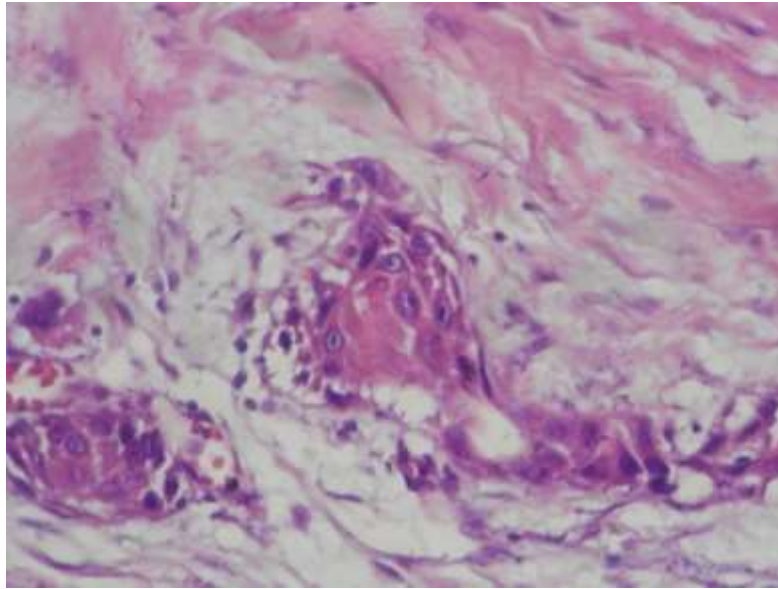


Figura 1. Invasão vascular H.E 400x. Caso 2

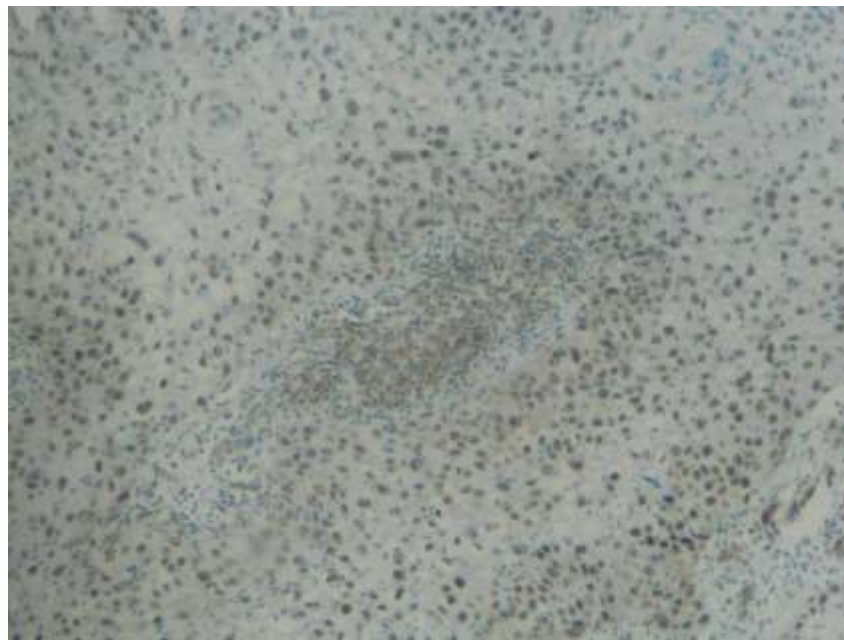


Figura 2. MLH1 positivo IHQ 100x. Caso 3



Figura 3. Imagens Clínicas das Lesões Ulcerosas nos Pacientes

Capítulo 10



10.37423/240709203

MAJOR CONSIDERATIONS OF THE NUTRIENTS, PROBIOTICS AND GUT MICROBIOTA IN THE TREATMENT OF PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS

Michelle Silva Rocha

Universidade de Brasília - UNB

Pâmela Crestani Loro

*Universidade para o Desenvolvimento do
Estado e da Região do Pantanal - UNIDERP*

Loreena Lemos de Aquino

Universidade de Rio Verde

Raimundo Nonato de Araújo Soares

Universidade Iguazu RJ

Edinaldo Marinho de Carvalho

*Universidade Politécnica e Artística do
Paraguai*

Ágda Tamires da Silva

Escola Superior de Ciências da Saúde

Naiana da Silva Castro Rodrigues

*Fundação Técnico-Educacional Souza
Marques*

Vinícius Bezerra Lopes

Centro Universitário de Brasília UniCEUB

Thaís Fernandes Borges

Uniatenas

Abstract: Introduction: Skin conditions contributed 1.79% to the global burden of 306 diseases and injuries in recent years. Individual skin diseases varied in size, from 0.38% of the total burden for atopic dermatitis (AD), 0.29% for acne vulgaris, and 0.19% for psoriasis. The microbiome of normal human skin showed high diversity and high interpersonal variation. Imbalance of the intestinal microbiota can promote the onset and progression of human diseases. **Objective:** It was analyzed, through a systematic review, the main considerations of the nutrients, probiotics, and gut microbiota in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. **Methods:** The PRISMA Platform systematic review rules were followed. The search was carried out from January to April 2024 in the Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, and Google Scholar databases. The quality of the studies was based on the GRADE instrument and the risk of bias was analyzed according to the Cochrane instrument. **Results and Conclusion:** A total of 120 articles were found, and 29 articles were evaluated in full, and 20 were included and developed in the present systematic review study. Considering the Cochrane tool for risk of bias, the overall assessment resulted in 23 studies with a high risk of bias and 25 studies that did not meet GRADE and AMSTAR-2. Most studies showed homogeneity in their results, with $X^2=79.5\%>50\%$. It was concluded that aesthetically healthy skin includes manipulation of intestinal function. Treatments that augment or repair a leaky gut barrier may become important as adjunctive therapy in the management of inflammatory skin conditions and may help increase the effectiveness of standard dermatotherapy. All of this would be aimed at modifying the secretory, metabolic, and hormonal activity of the intestinal epithelium to impact skin inflammation.

Keywords: Healthy skin. Nutrients. Probiotics. Psoriasis. Atopic dermatitis. Gut microbiota.

INTRODUCTION

According to epidemiological data, skin conditions contributed 1.79% to the global burden of 306 diseases and injuries in recent years [1,2]. Individual skin diseases varied in size, from 0.38% of the total burden for atopic dermatitis (AD), 0.29% for acne vulgaris, 0.19% for psoriasis [3], 0.19% for urticaria, 0.16% for viral skin diseases [4,5], 0.15% for fungal skin diseases, 0.07% for scabies, 0.06% for malignant cutaneous melanoma, 0.05% for pyoderma, 0.04% for cellulitis, 0.03% for keratinocyte carcinoma, 0.03% for decubitus ulcer and 0.01% for alopecia areata. All other cutaneous and subcutaneous diseases made up 0.12% of the total [6-8].

In this context, it was found that the microbiome of normal human skin presented high diversity and high interpersonal variation. The microbiota compositions of diseased lesional skin (in AD and psoriasis) have shown distinct differences compared to healthy skin [2,3]. The role of microbial colonization in establishing immune system homeostasis has been reported, while host-microbe interactions and genetically determined variation in stratum corneum properties may be linked to skin dysbiosis. Both are relevant to skin disorders with aberrant immune responses and/or disturbed skin barrier function. Modulation of skin microbiota composition to restore host-microbiota homeostasis may be a future strategies to treat or prevent the disease [9].

In the human microbiota, there is a symbiotic relationship between the human organism and microorganisms [4,5]. An adult's organism supports, in a healthy way, a community of microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, and the genetic elements that constitute the human microbiota, where all these microorganisms, beneficial and possible pathogens, coexist. Thus, the human gastrointestinal tract (GIT) contains more than 10 trillion bacteria, covering more than 500 different species. This microbiota can weigh up to 2kg. One-third of our intestinal microbiota is common to most people, the remaining 2/3 is specific to each of us [10].

Microorganisms perform important functions such as conservation and promotion of the development of immunological defenses, they exert considerable influence on a series of biochemical reactions in the host, such as the transformation of dietary fiber into simple sugars, the transformation of short-chain fatty acids, and other nutrients to be absorbed. , production of vitamin K, vitamin B12, and folic acid, participation in the metabolism and recirculation of bile acids, transformation of potentially carcinogenic agents, and activation of bioactive compounds [6,7]. The imbalance of the intestinal microbiota can promote the onset and progression of human diseases [10].

The presence of bacteria in the intestine is mandatory for the development of various functions of the GIT. Furthermore, the gut microbiota is fundamental for the activation of the immune system, with emphasis on *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, and *Lactobacillus casei*, increasing IgA to remove antigens through a non-inflammatory pathway and increasing T and B lymphocytes, in the absence of gut microbiota, the motor function of the intestine is compromised [10]. Lactobacilli and Bifidobacteria inhibit the growth of exogenous and/or harmful bacteria, stimulate immune functions, aid in the digestion and/or absorption of food ingredients and minerals, and contribute to the synthesis of vitamins [11].

In this sense, one of the first skin diseases in which the positive influence of the use of probiotics was noticed was AD. Atopy is a disease that deregulates the immune system, causing respiratory manifestations, such as asthma or bronchitis, and/or skin inflammations, such as eczema. Recent studies have shown that the concomitant use of probiotics with specific treatment in atopic individuals helps to reduce disease attacks [7]. There are two other diseases with some studies regarding the use of probiotics, which are inflammatory acne and psoriasis. In the first case, bacteria are very important and, when the lesions worsen, an imbalance in the microbiota is detected. In psoriasis, the use of probiotics seems to help, reducing skin inflammation [11].

Therefore, the present study analyzed, through a systematic review, the main considerations of the nutrients, probiotics, and gut microbiota in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis.

METHODS

STUDY DESIGN

The present study followed the international systematic review model, following the rules of PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis). Available at: <http://www.prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>. Accessed on: 03/17/2024. The methodological quality standards of AMSTAR-2 (Assessing the methodological quality of systematic reviews) were also followed. Available at: <https://amstar.ca/>. Accessed on: 03/17/2024.

DATA SOURCES AND RESEARCH STRATEGY

The literary search process was carried out from January to April 2024 and developed based on Scopus, PubMed, Lilacs, Ebsco, Scielo, and Google Scholar, covering scientific articles from various eras to the present. The Health Science Descriptors (DeCS/MeSH Terms) were used: "Healthy skin. Nutrients.

Probiotics. Psoriasis. Atopic dermatitis. Gut microbiota”, and using the Boolean "and" between the MeSH terms and "or" between historical discoveries.

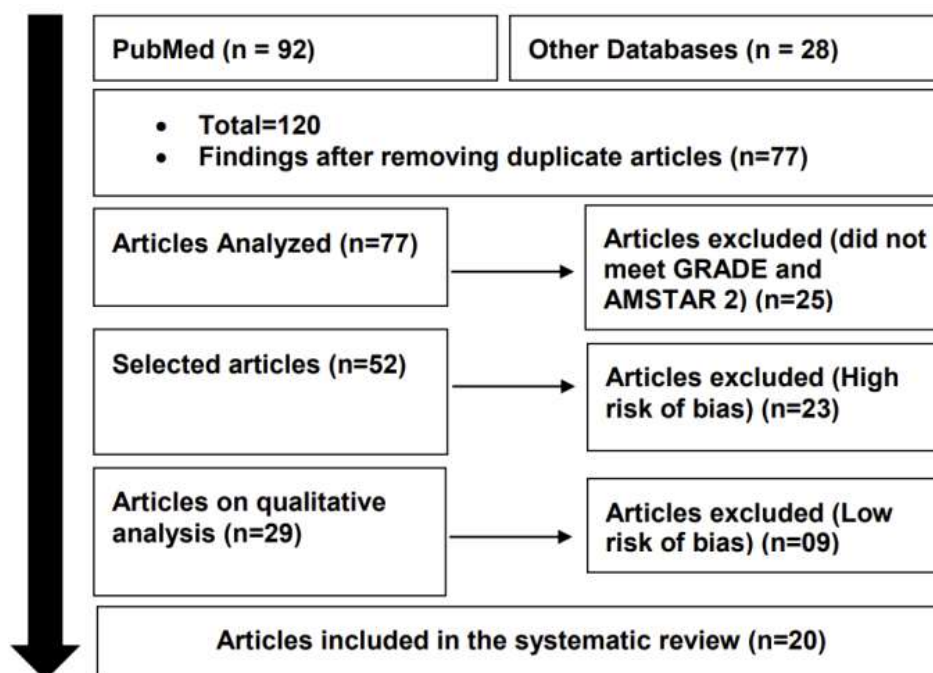
STUDY QUALITY AND RISK OF BIAS

Quality was classified as high, moderate, low, or very low in terms of risk of bias, clarity of comparisons, precision, and consistency of analyses. The most evident emphasis was on systematic review articles or meta-analysis of randomized clinical trials, followed by randomized clinical trials. The low quality of evidence was attributed to case reports, editorials, and brief communications, according to the GRADE instrument. The risk of bias was analyzed according to the Cochrane instrument by analyzing the Funnel Plot graph (Sample size versus Effect size), using the Cohen test (d).

RESULTS AND DISCUSSION

SUMMARY OF FINDINGS

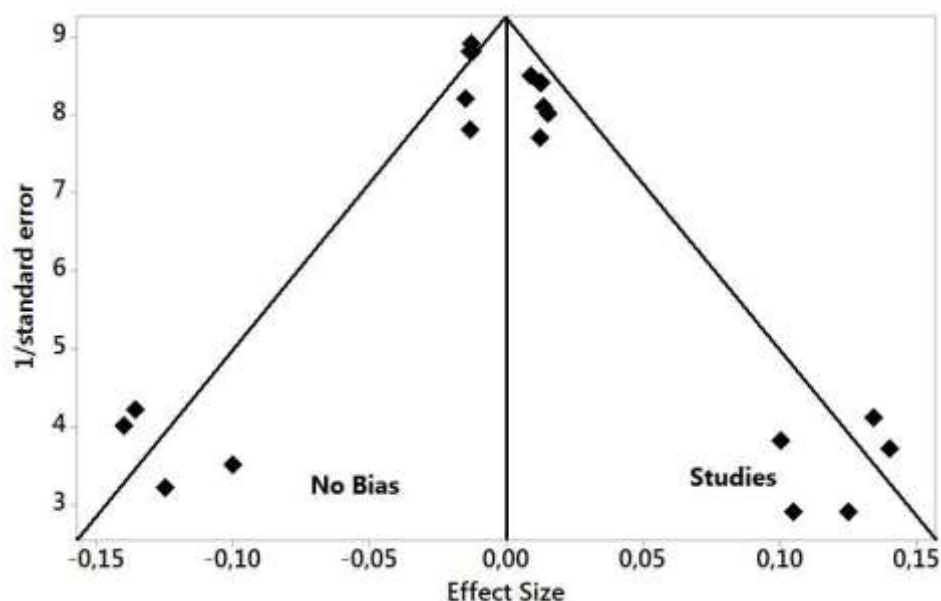
A total of 120 articles were found that were subjected to eligibility analysis, with 20 final studies being selected to compose the results of this systematic review. The studies listed were of medium to high quality (Figure 1), considering the level of scientific evidence of studies such as meta-analysis, consensus, randomized clinical, prospective, and observational. The biases did not compromise the scientific basis of the studies. According to the GRADE instrument, most studies showed homogeneity in their results, with $X^2=79.5\%>50\%$. Considering the Cochrane tool for risk of bias, the overall assessment resulted in 23 studies with a high risk of bias and 25 studies that did not meet GRADE and AMSTAR-2.

Figure 1. Flowchart - Article selection process.

Source: Own authorship.

Figure 2 presents the results of the risk of bias of the studies using the Funnel Plot, showing the calculation of the Effect Size (Magnitude of the difference) using the Cohen Test (d). Precision (sample size) was determined indirectly by the inverse of the standard error (1/Standard Error). This graph had a symmetrical behavior, not suggesting a significant risk of bias, both between studies with a small sample size (lower precision) that are shown at the bottom of the graph and in studies with a large sample size that are presented at the top.

Figure 2. The symmetric funnel plot suggests no risk of bias among the small sample size studies that are shown at the bottom of the plot. High confidence and high recommendation studies are shown above the graph (n=20 studies).



Source: Own authorship.

MAJOR FINDINGS

According to the main literature findings regarding the development and understanding of regulatory processes involving the skin-intestinal microbiota axis, chronic inflammation is a crucial factor in the development of autoimmune diseases [1-3]. Specifically, pathological T cells residing in the skin of patients with psoriasis produce excess IL-17 in response to IL-23, triggering the production of pro-inflammatory mediators IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , and keratinocyte chemoattractants. These signaling molecules sustain chronic skin inflammation and cause epidermal hyperplasia, the main feature of psoriatic plaques. In this context, patients with psoriasis who consumed *B. infantis* 35624 exhibited a decrease in pro-inflammatory markers IL-6, TNF- α , and serum CRP. These effects may be attributed to probiotic-induced Treg proliferation [12].

In this sense, the interaction of hormonal, neuronal, and inflammatory signaling has a major impact on skin health [4-6]. Psychological suffering alters the physiology of the skin, stimulating pro-inflammatory responses. Indeed, acne, a common skin condition among adolescents and young adults, is correlated with neurogenic inflammation of the skin, which alters the functionality and survival of mast cells and induces the production of vasodilatory and pro-inflammatory factors. Furthermore, psychological stress positively regulates the secretion of prolactin, which in turn determines the proliferation of keratinocytes and the production of sebum by the sebaceous glands. Similarly, the onset of autoimmune skin diseases such as psoriasis and allergic disorders such as AD is correlated with chronic inflammation and mast cell degranulation [12].

In this regard, prolonged underlying inflammatory responses induce keratinocyte apoptosis, contributing to the distinct cutaneous manifestations of these disorders. Current therapeutic approaches are difficult for the patient or have little effect. Probiotic bacteria with anti-inflammatory properties have the potential to bring therapeutic benefits to people suffering from neurogenic skin inflammation or autoimmune skin diseases [7]. However, more clinical evidence is needed to support its routine use in medical practice. Likewise, probiotics that protect keratinocytes from oxidative stress or induce skin reepithelialization may be of invaluable importance for non-healing wounds [11].

In this context, changes in the composition of the skin microbiota and simultaneous bacterial overgrowth in the small intestine are quite common among individuals with acne rosacea. Overpopulation of *Propionibacterium acnes* has been recorded in acne patients. Antibiotics targeting *P. acnes* are conventionally used to resolve acne. It has been reported that the increase in the skin population of *Staphylococcus epidermidis* excludes *P. acnes* from sebaceous hair follicles [7,8]. The antimicrobial effects of *S. epidermidis* are attributed to the production of short-chain fatty acids that exert direct microbicidal actions against *P. acnes*. Interestingly, stimulation of *S. epidermidis* growth can be achieved by strain-specific *Lactobacillus* supplementation. Indeed, *L. brevis* DSM17250 has been reported to secrete a peptide that stimulates the proliferation of *S. epidermidis*. As a result, supplementation with *L. brevis* DSM17250 may have indirect antimicrobial effects on skin pathogens [12].

Other probiotic strains have been reported to directly inhibit *P. acnes*. Results of in vitro experiments showed that the strains *L. casei* NCFB 161, *L. acidophilus* NCFB 1748, *L. plantarum* DSM 12028, *L. gasseri* NCFB 2233, and *Lactococcus lactis* NCIMB 6681 exerted antimicrobial effects against *P. acnes*, which were improved when combined with prebiotics [7]. Likewise, *Lactococcus* sp. Therefore, probiotic supplementation can also be used to alleviate inflammation, a key aspect of acne breakout [12].

Added to this, the prevalence of AD in developing countries is approaching that of developed countries, in which AD affects 20% of the pediatric population. This increase is associated with significant variations in hygiene, intestinal microbiota, exposure to bacterial endotoxins, outdoor life with contact with animals, air pollution, climate, and diet [8]. Genetic (change in skin barrier function) and immunological factors coincide with environmental factors [13].

Furthermore, AD is the result of an imbalance of the Th1/Th2 leukocyte population that leads to excessive mast cell degranulation and a Th2-mediated allergic response. Phenotypically, this translates

into skin erythema, hemorrhage, and itching that can be triggered by genetic and environmental factors. Most studies on AD relief focus on two parameters; inflammation and composition of the intestinal and skin microbiota [8]. It was demonstrated that supplementation with probiotics changed the differentiation of T cells towards Th1 and Treg populations and, concomitantly, the composition of the microbiota was altered, favoring the reduction of type I hypersensitivity. Likewise, *L. plantarum* IS-10506 attenuated the levels of specific inflammation markers, such as IL-4, IL-17, and interferon- γ (IFN- γ), and increased the expression of immunomodulatory factors Forkhead box P3 (Foxp 3+) and IL-10 in pediatric patients with AD who received this probiotic strain orally [12].

In this sense, AD skin lesions are often colonized by high loads of *S. aureus*. Therapeutic interventions that limit this pathogenic population result in clinical improvement of cutaneous manifestations [8]. It was demonstrated that *L. johnsonii* NCC 533 promoted the expression of antimicrobial peptides and inhibited the adhesion of *S. aureus* to an in vitro reconstructed human epidermis model. In this text, *S. aureus*-positive AD patients participating in an open-label multicenter study experienced improved skin appearance after topical application of a lotion containing heat-treated *L. johnsonii* NCC 533 cells [12].

In this scenario, it is not surprising that several intestinal pathologies have skin comorbidities. However, the reason for this remains poorly explored, and neither major research in gastroenterology nor dermatology has systematically investigated the skin-intestinal axis [1,2]. Thus, in reviewing the field, several mechanistic levels have been proposed at which the gut and skin may interact in physiological and pathological circumstances. The intestinal microbiota has enormous metabolic capacity along the intestine-skin axis. Dietary or microbiota metabolites are accessible to the skin.

Therefore, after defining key open questions about the nature of these metabolites, how they are detected, and what skin changes they can induce, understanding these pathways will lead to new therapeutic strategies based on targeting one organ to improve the health of the other [14].

A diet with a low glycemic load, rich in plant fiber and low in processed foods, has been associated with an improvement in acne, possibly through intestinal changes or attenuation of insulin levels. While there is much interest in the human microbiome, there is much more unknown, especially along the skin axis [3]. Collectively, the evidence suggests that approaches such as plant-based foods and supplements may be a viable alternative to the current standard of first-line care for moderate acne, which typically includes antibiotics. Although patient compliance with major dietary changes is likely

to be much lower than with medications, it is a treatment route that deserves further study and development [15].

Moreover, psoriasis is a common chronic inflammatory systemic disease. The skin and gut microbiota are involved in immunopathogenesis and can substantially modulate psoriasis. Recent innovative methods, such as 16S rRNA sequencing, significantly facilitate the analysis of the intestinal microbiome. Thus, analysis of the microbiome in patients with psoriasis before, during, and after treatment provides a basis for identifying potential biomarkers to predict individual responses to treatment and facilitate the decision on a particular treatment [16]. Besides, dysregulated gut and skin microbiomes were found to be associated with psoriasis vulgaris. There is also a clear association between inflammatory bowel disease and this condition [17].

To the skin microbiome, changes were observed in the relative abundance of Firmicutes, Actinobacteria, and Proteobacteria. Furthermore, *Staphylococcus* spp and *Streptococcus* spp were detected more frequently in lesional skin. Changes in the gut microbiome were characterized by a decrease in the Bacteroidetes phylum and an increase in the *Faecalibacterium* genus. It is therefore suggested that dysbiosis of the skin and intestinal microbiota may contribute to psoriasis [17]. In this context, despite conflicting findings, patients with psoriasis often had a distinct microbial composition in the skin and intestine, especially in the main bacterial phyla, Firmicutes, Bacteroidetes, and genus *Akkermansia* [18]. Furthermore, bacterial DNA has been found in patients with psoriasis, both locally and systemically, suggesting a crucial role of bacteria in psoriatic disease and future studies in this field [19].

In this context, therefore, probiotics and prebiotics are microbiota management tools to improve host health. They target gastrointestinal effects through the gut. Over the past decade, research on the gut microbiome has accumulated rapidly and has been accompanied by a growing interest in probiotics and prebiotics as a way to modulate the gut microbiota [7]. Given the importance of these approaches to public health, it is timely to reiterate factual and supportive information about their clinical application and use for skin treatments. As examples, strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* have a long history of safe and effective use as probiotics, but *Roseburia* spp, *Akkermansia* spp, *Propionibacterium* spp, and *Faecalibacterium* spp show promise for the future. For prebiotics, glucans and fructans are well proven and there is evidence based on the prebiotic effects of other substances such as mannose oligomers, glucose, xylose, pectin, starches, human milk, and polyphenols [20]. Thus, current scientific evidence reveals the existence of an important Skin-Gut

Microbiota axis, highlighting the management of dermatoses through probiotics and prebiotics, as well as lifestyle changes.

CONCLUSION

It was concluded that aesthetically healthy skin includes manipulation of intestinal function. Treatments that augment or repair a leaky gut barrier may become important as adjunctive therapy in the management of inflammatory skin conditions and may help increase the effectiveness of standard dermatotherapy. All of this would be aimed at modifying the secretory, metabolic, and hormonal activity of the intestinal epithelium to impact skin inflammation.

CREDIT

Author contributions: Conceptualization - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino, Vinícius Bezerra Lopes, Raimundo Nonato de Araújo Soares, Mayta Queiroz Monteiro Braga, Thais Fernandes Borges, Jorge Luiz de Freitas, Sonaldo Marcos Vieira Barbosa, Lucianna Rodrigues Carneiro, Pâmela Crestani Loro; Data curation - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino, Vinícius Bezerra Lopes, Raimundo Nonato de Araújo Soares; Formal Analysis - Mayta Queiroz Monteiro Braga, Thais Fernandes Borges, Jorge Luiz de Freitas, Sonaldo Marcos Vieira Barbosa, Lucianna Rodrigues Carneiro, Pâmela Crestani Loro; Investigation - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino, Vinícius Bezerra Lopes, Raimundo Nonato de Araújo Soares, Mayta Queiroz Monteiro Braga; Methodology - Sonaldo Marcos Vieira Barbosa, Lucianna Rodrigues Carneiro, Pâmela Crestani Loro; Project administration - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino; Supervision - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino; Writing - original draft - Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino, Vinícius Bezerra Lopes, Raimundo Nonato de Araújo Soares, Mayta Queiroz Monteiro Braga, Thais Fernandes Borges, Jorge Luiz de Freitas, Sonaldo Marcos Vieira Barbosa, Lucianna Rodrigues Carneiro, Pâmela Crestani Loro; Writing-review & editing- Michelle Silva Rocha, Lorena Lemos de Aquino, Vinícius Bezerra Lopes, Raimundo Nonato de Araújo Soares, Mayta Queiroz Monteiro Braga, Thais Fernandes Borges, Jorge Luiz de Freitas, Sonaldo Marcos Vieira Barbosa, Lucianna Rodrigues Carneiro, Pâmela Crestani Loro.

REFERENCES

1. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol*. [Internet] 2021, Sep-Oct [citado 2023 outubro 10]; 39(5):829-839. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785010/>
2. Olejniczak-Staruch I, Ciężkańska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. [Internet] 2021 Apr 13 [citado 2023 outubro 15]; 22(8):3998. doi: 10.3390/ijms22083998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924414/>
3. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol*. [Internet] 2021 Jul 14 [citado 2023 outubro 15]; 12:720393. doi: 10.3389/fimmu. 2021.720393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335634/>
4. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res*. [Internet] 2017 Aug [citado 2023 outubro 14]; 309(6):411-421. doi: 10.1007/s00403-017-1750-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631091/>
5. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. [Internet] 2019 Aug [citado 2023 outubro 20]; 19(4):328333. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542. PMID: 31107258. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107258/>
6. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, Bhutani T, Chang HW, Liao W. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. [Internet] 2019 Dec [citado 2023 outubro 17]; 33(6):101494. doi: 10.1016/j.berh.2020.101494. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360228/>
7. Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, Islam P, Prakash S. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. [Internet] 2021 Dec 18 [citado 2023 outubro 18]; 13(12):4550. doi: 10.3390/nu13124550. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960102/>
8. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, Nsoesie EO, Ferrari AJ, Erskine HE, Silverberg JI, Vos T, Naghavi M. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol*. [Internet] 2017, May 1 [citado 2023 outubro 19]; 153(5):406-412. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5538. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249066/>
9. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. [Internet] 2013, Oct [citado 2023 outubro 21]; 13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974680/>
10. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*. [Internet] 2019, Apr 26 [citado 2023 outubro 22]; 11(5). pii: E947. doi: 10.3390/nu11050947. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035465/>

11. Hogenová HT, Zákostelská ZJ, Petanová J, Kverka M. Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases. *Vnitr Lek.* Winter; [Internet] 2019, [citado 2023 outubro 16]; 65(2):98-107. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909699/>
12. Kiousi DE, Karapetsas A, Karolidou K, Panayiotidis MI, Pappa A, Galanis A. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients.* [Internet] 2019, Apr 5 [citado 2023 outubro 23]; 11(4). pii: E788. doi: 10.3390/nu11040788. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959761/>
13. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int.* [Internet] Apr 21 [citado 2023 outubro 24]; 2019:2450605. doi: 10.1155/2019/2450605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119157/>
14. O'Neill CA, Monteleone G, Mclaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays.* [Internet] 2016, Nov [citado 2023 outubro 15]; 38(11):1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554239/>
15. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci.* [Internet] 2017, May 17 [citado 2023 outubro 21]; 18(5). pii: E1070. doi: 10.3390/ijms18051070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513546/>
16. Witte M, Thaçi D. Psoriasis and the microbiome. *Hautarzt.* [Internet] 2017, Jun [citado 2023 outubro 14]; 70(6):416-421. doi: 10.1007/s00105-019-4415-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Psoriasis+and+the+microbiome>.
17. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet] 2019, Feb 4 [citado 2023 outubro 22]; 9:7. doi: 10.3389/fcimb.2019.00007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778377/>
18. Algazina T, Yermekbayeva B, Batpenova G, Kushugulova A. Features of microbiota in psoriatic disease: from skin and gut perspectives (review). *Georgian Med News.* [Internet] 2019, Feb [citado 2023 outubro 18]; (287):98-104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958298/>
19. Denton CP, Murray C. Cause or effect? Interpreting emerging evidence for dysbiosis in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* [Internet] 2019, Mar 27 [citado 2022 outubro 12]; 21(1):81. doi: 10.1186/s13075-019-1872-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917857/>
20. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* [Internet] 2019, Oct [citado 2023 outubro 22]; 16(10):605-616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296969/>

 conhecimentolivre.org/home

 contato@conhecimentolivre.org

 [editoraconhecimentolivre](https://www.instagram.com/editoraconhecimentolivre)



CIÊNCIAS DA SAÚDE:

ESTUDOS PARA MANUTENÇÃO E MELHORIA DA VIDA

VOLUME XI