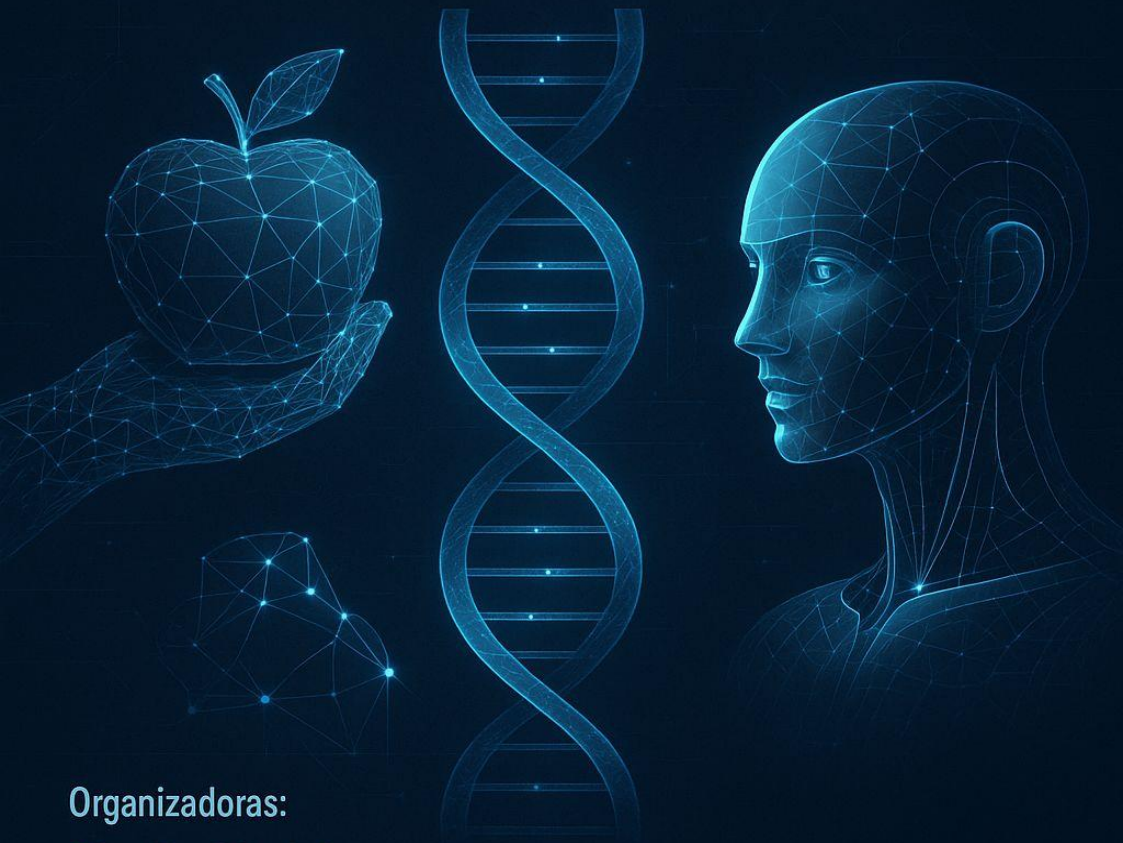


ENTRE GENES, HÁBITOS E CUIDADOS: A SAÚDE NO SÉCULO XXI



Organizadoras:

**Giselle Medeiros
da Costa One**

Editora:

IMEA

JOÃO PESSOA – PB

2025

**Giselle Medeiros da Costa One
(Org.)**

**ENTRE GENES,
HÁBITOS E CUIDADOS:
A SAÚDE NO SÉCULO
XXI**

IMEA / JOÃO PESSOA- PB / 2025

Instituto Medeiros de Educação Avançada - IMEA

Editor Chefe

Giselle Medeiros da Costa One

Corpo Editorial

Giselle Medeiros da Costa One
Alanna Michely Batista de Moraes
Roseanne da Cunha Uchôa
Iara Medeiros de Araújo

Revisão Final

Ednice Fideles Cavalcante Anízio

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER

One, Giselle Medeiros da Costa.
O59m Entre Genes, Hábitos e Cuidados: A Saúde no Século XXI/
Organizador: Giselle Medeiros da Costa One. IMEA. 2025.
270 fls.PDF

ISBN: **978-65-89069-63-8** (on-line)

Modelo de acesso: Word Wibe Web
<<http://www.cinasama.com.br>>

Instituto Medeiros de Educação Avançada – IMEA – João
Pessoa - PB

1. Medicina 2. Enfermagem 3. Biomedicina 4. Genética I.
Giselle Medeiros da Costa One II. Entre Genes, Hábitos e Cuidados: A Saúde
no Século XXI

CDU: 61

Laureno Marques Sales, Bibliotecário especialista. CRB -15/121

Direitos desta Edição reservados ao Instituto Medeiros de Educação Avançada –
IMEA

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

IMEA

Instituto Medeiros de Educação Avançada

Proibida a reprodução, total ou parcial, por qualquer meio ou processo, seja reprográfico, fotográfico, gráfico, microfilmagem, entre outros. Estas proibições aplicam-se também às características gráficas e/ou editoriais.

A violação dos direitos autorais é punível como Crime (Código Penal art. 184 e §§; Lei 9.895/80), com busca e apreensão e indenizações diversas (Lei 9.610/98 – Lei dos Direitos Autorais - arts. 122, 123, 124 e 126)

Todas as opiniões e textos presentes neste livro são de inteira responsabilidade de seus autores, ficando o organizador isento dos crimes de plágios e informações enganosas.

IMEA

Instituto Medeiros de Educação Avançada

Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;
João Pessoa - PB
58032-100
Impresso no Brasil

2025

A todos os autores que, com dedicação, rigor científico e sensibilidade humana, compartilharam seus conhecimentos e experiências nesta obra.

Cada capítulo aqui presente carrega não apenas dados e evidências, mas também o esforço, a paixão e o compromisso de profissionais que acreditam na educação, na pesquisa e no cuidado como ferramentas de transformação.

Esta obra é dedicada a vocês, que tornam a ciência viva, acessível e relevante.

Com profunda gratidão e respeito,

Giselle Medeiros

Educar é semear com sabedoria e colher com paciência."

Augusto Cury

PREFÁCIO

Entre Genes, Hábitos e Cuidados: A Saúde no Século XXI é uma obra que convida o leitor a explorar os desafios, avanços e dilemas contemporâneos da saúde humana sob diferentes perspectivas — genéticas, clínicas, comportamentais e sociais.

Neste volume, são abordados temas urgentes e interdisciplinares, como os danos neuropsicossociais causados pelo abandono digital e sua relação com a responsabilização parental, levantando discussões sobre tecnologia, infância e saúde mental. Na dimensão clínica, estudos sobre o exercício físico revelam seu impacto no controle da hipertensão arterial, na cardiomiopatia hipertrófica, nas vias do Alzheimer e na expressão gênica modulada por miRNAs, ilustrando o elo entre estilo de vida e biologia molecular.

A nutrição funcional e clínica também é destaque, com a análise dos riscos da dieta cetogênica na formação de cálculos biliares e pancreatite, tema de extrema relevância frente ao aumento do uso de dietas restritivas. A obra ainda percorre as consequências da toxoplasmose na infertilidade feminina, oferecendo uma visão ampla da fisiopatologia e suas implicações reprodutivas.

A perspectiva genética e diagnóstica é aprofundada na discussão sobre biomarcadores celulares no câncer cervical e no papel da atenção primária no diagnóstico diferencial de eosinofilia, mostrando a relevância da medicina preventiva e personalizada.

Com sensibilidade, o livro também inclui relatos de experiências vividas em cenários da atenção básica e hospitalar, como na assistência pré-natal de risco habitual e na formação humanizada em maternidades-escola, valorizando a vivência de profissionais e discentes na construção de um cuidado centrado na pessoa.

Por fim, ao refletir sobre os 10 anos da epidemia de Zika vírus e seus efeitos na saúde reprodutiva e no neurodesenvolvimento infantil, a obra reforça o papel da vigilância, da memória científica e da empatia diante das emergências sanitárias.

Entre Genes, Hábitos e Cuidados é, portanto, um convite à reflexão sobre como o conhecimento científico, aliado à prática humanizada e à compreensão dos determinantes sociais e genéticos da saúde, pode transformar o cuidado no século XXI.

Esta obra reúne uma valiosa coletânea de pesquisas de campo e revisões bibliográficas, originadas dos trabalhos apresentados no *Congresso Internacional de Saúde e Meio Ambiente*, realizado em dezembro de 2025. O objetivo dos organizadores foi incentivar, promover e apoiar a produção científica, oferecendo ao leitor capítulos cuidadosamente elaborados, que aliam prazer na leitura à qualidade técnica.

Cada texto reflete o comprometimento, a competência e o profissionalismo de uma equipe de autores dedicada à construção de conhecimento relevante, acessível a um público amplo e multidisciplinar. A diversidade de temas abordados torna esta publicação uma leitura enriquecedora para estudantes, profissionais, pesquisadores e demais interessados nas interações entre saúde, meio ambiente e sociedade.

Desejamos que esta obra inspire novas ações, amplie horizontes e contribua para a formação de cidadãos mais conscientes, críticos e comprometidos com o bem-estar coletivo.

Aproveite a leitura e permita-se refletir, aprender e transformar.

Sumário

MEDICINA - Saúde Materno-Infantil.....	12
CAPÍTULO 1	13
ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A	
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL.....	13
CAPÍTULO 2	34
RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS	
DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO	34
MEDICINA - Saúde básica.....	56
CAPÍTULO 3	57
IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA	
HIPERTENSÃO ARTERIAL	57
.....	81
MEDICINA - Clínica Médica.....	81
CAPÍTULO 4	82
INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGENICA NO DESENCADEAMENTO DA	
COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA.....	82
.....	102
ENFERMAGEM - Enfermagem em saúde coletiva.....	102

CAPÍTULO 5	103
ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA	103
.....	120
<i>ENFERMAGEM - Enfermagem em obstetrícia.....</i>	120
CAPÍTULO 6	121
RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA	121
.....	141
<i>GENÉTICA - Biotecnologia</i>	141
CAPÍTULO 7	142
ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE <i>IN SILICO</i>	142
.....	164
<i>BIOMEDICINA - Reprodução humana</i>	164
CAPÍTULO 8	165
IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA: FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	165
.....	191

BIOMEDICINA - <i>Biologia molecular e Biotecnologia</i>	191
CAPÍTULO 9	192
IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA: FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	192
.....	219
BIOMEDICINA - <i>Citologia oncótica</i>	219
CAPÍTULO 10	220
BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL	220
.....	245
BIOMEDICINA <i>Análises clínicas</i>	245
CAPÍTULO 11	246
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EOSINOFILIA PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE	246



MEDICINA - Saúde Materno-Infantil

CAPÍTULO 1

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Iracema Augusta Carvalho CORTEZ¹

Rosângela Maria Rodrigues Medeiros Mitchell de MORAIS²

¹ Graduanda do curso de direito do Centro Universitário do Rio Grande do Norte, UNI-RN. E-mail: iaccm@yahoo.com; ² Professora orientadora do curso de direito do Centro Universitário do Rio Grande do Norte, UNI-RN. E-mail: rosangela@unirn.edu.br

RESUMO: Considerando a crescente utilização das redes sociais por crianças e adolescentes, questiona-se sobre como se pode estabelecer responsabilidade parental à luz dos avanços do ordenamento jurídico brasileiro, e do entendimento civil, constitucional e jurisprudencial, acerca da negligência parental quanto ao abandono digital e quais as consequências? Para esse propósito, foram traçados objetivos para demonstrar os danos neuropsicossociais advindos do abandono digital, em inobservância ao Princípio da Proteção Integral da criança e do adolescente, bem como para apresentar as consequências ao se estabelecer o liame causal, qual seja a responsabilidade civil e constitucional, face à negligência parental. O presente artigo tem como objetivo demonstrar como o abandono digital se relaciona com a responsabilidade civil dos responsáveis legais. A metodologia é a hipotético-dedutiva e o emprego do meio documental para embasar a pesquisa aplicada, baseia-se na literatura científica acerca do tema, legislação, doutrina e jurisprudência brasileiras. Os resultados demonstram que, a depender da forma de sua utilização, as redes sociais são ferramentas úteis ao desenvolvimento neuropsicossocial pleno da criança e do adolescente, configurando, entretanto, um

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

dever coletivo, e, sobretudo, dos pais quanto à vigilância e utilização segura das redes sociais, bem como dever do Estado à sua efetiva aplicabilidade. Assim, a proteção para crianças e adolescentes no meio virtual é essencial, com destaque importante para a responsabilização parental diante do abandono digital.

Palavras-chave: Impacto Psicossocial. Responsabilidade Parental. Tecnologia Digital.

INTRODUÇÃO

O presente artigo tem por proposição abordar a responsabilidade parental civil mediante o abandono digital e os danos neuropsicossociais advindos, face à inobservância dos deveres parentais quanto à utilização das redes sociais por crianças e adolescentes, posto ser imperativo a proteção integral para garantir desenvolvimento pleno, evitando, por conseguinte, os excessos e perigos do mau uso dos recursos tecnológicos na era digital (Brasil, SBP, 2019). Desse modo, a Constituição Federal, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), a doutrina e a jurisprudência são unânimes quanto à responsabilização parental frente à inobservância das normas de prevenção quanto aos direitos da criança e do adolescente e Princípio da Proteção Integral (Brasil, 1988; Brasil, 1990) Além disso, há previsão legal para a necessidade do controle, vigilância parental e educação digital (Brasil, 1988; Brasil, 1990).

Para tanto, configura-se o que se denomina "abandono digital", mediante a negligência no cuidado e proteção integral recomendados pelo ECA (Brasil, 1990; Pinheiro, 2014).

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Ademais, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) conceitua o termo como sendo a forma de negligência parental caracterizada pela desatenção dos responsáveis legais quanto à segurança de crianças e adolescentes no ambiente virtual com conseqüente vulnerabilidade, riscos e danos ao desenvolvimento neuropsicossocial. Outrossim, uma vez estabelecido, notadamente, na primeira infância, ocasionará impactos negativos ao processo de desenvolvimento da fala e linguagem, atraso motor, exposição ao cyberbullying e à violência sexual, além de poder ocasionar conseqüências graves, como vício tecnológico, retardo neuropsicomotor e suicídio, dentre outros (Brasil, SBP, 2019).

Assim sendo, a doutrina questiona a responsabilização dos responsáveis legais acerca da utilização indevida da internet por crianças e adolescentes, quer seja acessando conteúdos inadequados, cometendo atos infracionais equiparados a crimes ou na hipótese de serem vítimas por ausência de fiscalização e supervisão dos responsáveis, configurando, a ausência do dever de cuidado no mundo cibernético (Brasil, 1988). Por conseguinte, o descumprimento dos deveres inerentes ao poder familiar acarretará intervenção estatal, a fim de resguardar os direitos de crianças e adolescentes (Brasil, 1988; TJSP, 2022; TJRS, 2018; TJPR, 2021).

Para mais, os pais podem ser responsabilizados tanto pelo fato da criança ou adolescente ser vítima como de ser autora de uma infração, com penalidades que variam de acordo com o caso concreto (TJSP, 2022; TJRS, 2018; TJPR, 2021). Por fim, constatado o abandono digital, faz-se necessária a intervenção estatal, a fim de se obter a responsabilização legal,

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

em razão da inobservância da proteção integral à criança e adolescente, posto que, além de prejudicar o desenvolvimento e, conseqüentemente, a capacidade civil plena e o convívio social digno, configura-se ofensivo não somente ao indivíduo, mas, sobretudo, ao Estado Democrático de Direito. À vista disso, o presente artigo objetiva abordar a problemática do abandono digital e os danos neuropsicossociais advindos, ao se determinar o liame causal estabelecido diante da negligência dos pais, quanto aos riscos relacionados ao uso das telas, tecnologias e mídias sociais por crianças e adolescentes na era digital.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo tem abordagem qualitativa, seguindo a metodologia hipotético-dedutiva, estruturada em etapas sequenciais para a formulação, testagem e validação de hipóteses, uma vez que se parte da hipótese de que o uso não monitorado das redes sociais por menores de idade é prejudicial à saúde, bem como o emprego do meio documental para a pesquisa aplicada, através de evidências científicas, avaliação legislativa e doutrinária do ordenamento brasileiro. Inicialmente, definiu a problemática, com identificação das principais lacunas de conhecimento sobre o tema ou situações a serem investigadas com conseqüente elaboração da hipótese. A revisão de literatura foi realizada mediante a busca de artigos médicos científicos e jurisprudência pertinentes à temática proposta em plataformas online como Scielo, Pubmed e Jusbrasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos documentos analisados, foram reunidas as principais legislações que abordam a presente temática, entre elas, dentre eles artigos da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988; da Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 e da Lei nº. 13.185, de 6 de novembro de 2015. (Figura 1), além da Lei 12.965, de 23 de abril de 2014, da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) e do Código Civil (Figura 2).

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Figura 1. Principais artigos sobre a temática da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988; da Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 e da Lei nº. 13.185, de 6 de novembro de 2015.

Documento	Artigo	Texto
Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.	Artigo 228	Os menores de dezesseis anos são penalmente imputáveis, sujeitando-se às normas da legislação especial" Anos, sujeitos às normas da legislação especial". Processo mesmo quando entre dezesseis e dezoito anos tenham ou não obtido emancipação (BRASIL, 1988).
	Artigo 227	[...] § 4º A lei punirá severamente o abuso, a violência e a exploração sexual da criança e do adolescente (BRASIL, 1988);
	227	É dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança e ao adolescente, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão (BRASIL, 1988).
	Art. 18	É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor (BRASIL, 1990).
	Art. 2º	Considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade. Parágrafo único. Nos casos expressos em lei, aplica-se excepcionalmente este Estatuto às pessoas entre dezoito e vinte e um anos de idade (BRASIL, 1990).
		A criança e o adolescente gozam de todos os direitos fundamentais inerentes à pessoa humana, sem prejuízo da proteção integral de que trata esta Lei, assegurando-se-lhes, por lei ou por outros meios, todas as oportunidades e facilidades, a fim de lhes facultar o desenvolvimento físico, mental, moral, espiritual e social, em condições de liberdade e de dignidade. Parágrafo único. Os direitos enunciados nesta Lei aplicam-se a todas as crianças e adolescentes, sem discriminação de nascimento, situação familiar, idade, sexo, raça, etnia ou cor, religião ou crença, deficiência, condição pessoal de desenvolvimento e aprendizagem, condição econômica, ambiente social, região e local de moradia ou outra condição que diferencie as pessoas, as famílias ou a comunidade em que vivem. (Incluído pela Lei nº 13.257, de 2016) (BRASIL, 1990).
	Artigo 3º	
	Artigo 155	O procedimento para a perda ou a suspensão do pátrio poder familiar terá início por prolação do Ministério Público ou de quem tenha legítimo interesse.
		Verificada a prática de ato infracional, a autoridade competente poderá aplicar ao adolescente as seguintes medidas: I - advertência; II - obrigação de reparar o dano; III - prestação de serviços à comunidade; IV - liberdade assistida; V - inserção em regime de semi-liberdade; VI - internação em estabelecimento educacional; VII - qualquer uma das previstas no art. 101, I a VI. § 1º A medida aplicada ao adolescente levará em conta a sua capacidade de cumpri-la, as circunstâncias e a gravidade da infração. § 2º Em hipótese alguma e sob pretexto algum, será admitida a prestação de trabalho forçado. § 3º Os adolescentes portadores de doença ou deficiência mental receberão tratamento individual e especializado, em local adequado às suas condições (BRASIL, 1990).
	Artigo 112	
	Artigo 6º	Na interpretação desta Lei levar-se-ão em conta os fins sociais a que ela se dirige, as exigências do bem comum, os direitos e deveres individuais e coletivos, e a condição peculiar da criança e do adolescente como pessoas em desenvolvimento (BRASIL, 1990).
	Artigo 227	É dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança, ao adolescente e ao jovem, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão (BRASIL, 1990).
Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências.	Artigo 1º	Os arts. 240 e 241 da Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, passam a vigorar com a seguinte redação: Art. 240. Produzir, reproduzir, dirigir, fotografar, filmar ou registrar, por qualquer meio, cena de sexo explícito ou pornográfica, envolvendo criança ou adolescente: Pena – reclusão, de 4 (quatro) a 8 (oito) anos, e multa. § 1º Incorre nas mesmas penas quem agencia, facilita, recruta, coage, ou de qualquer modo intermedeia a participação de criança ou adolescente nas cenas referidas no caput deste artigo, ou ainda quem com esses contrache. § 2º Aumenta-se a pena de 1/3 (um terço) se o agente comete o crime: I – no exercício de cargo ou função pública ou a pretexto de exercê-la; II – prevalecendo-se de relações domésticas, de coabitação ou de hospitalidade; ou III – prevalecendo-se de relações de parentesco consanguíneo ou afin até o terceiro grau, ou por adoção, de tutor, curador, preceptor, empregador da vítima ou de quem, a qualquer outro título, tenha autoridade sobre ela, ou com seu consentimento" (NR) Art. 241. Vender ou expor à venda fotografia, vídeo ou outro registro que contenha cena de sexo explícito ou pornográfica envolvendo criança ou adolescente: Pena – reclusão, de 4 (quatro) a 8 (oito) anos, e multa" (NR) (BRASIL, 1990).
Lei nº. 13.185, de 6 de novembro de 2015. Institui o programa de combate à intimidação sistemática (bullying).	Artigo 1º	Fica instituído o Programa de Combate à Intimidação Sistemática (Bullying) em todo o território nacional (BRASIL, 2015).

Fonte: Autoria própria.

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Figura 2. Principais artigos sobre a temática da Lei 12.965, de 23 de abril de 2014, da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) e do Código Civil (Figura 2).

Documento	Artigo	Texto
Lei 12.965, de 23 de abril de 2014. Estabelece princípios, garantias, direitos e deveres para o uso da Internet no Brasil.	Artigo 1º	Esta Lei estabelece princípios, garantias, direitos e deveres para o uso da internet no Brasil e determina as diretrizes para atuação da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios em relação à matéria (BRASIL, 2014). A disciplina do uso da internet no Brasil tem os seguintes princípios: I - garantia da liberdade de expressão, comunicação e manifestação de pensamento, nos termos da Constituição Federal; II - proteção da privacidade; III - proteção dos dados pessoais, na forma da lei; IV - preservação e garantia da neutralidade de rede; V - preservação da estabilidade, segurança e funcionalidade da rede, por meio de medidas técnicas compatíveis com as práticas internacionais e pelo estímulo ao uso de boas práticas; VI - responsabilização dos agentes de acordo com suas atividades, nos termos da lei; VII - preservação da natureza participativa da rede; VIII - liberdade dos modelos de negócios promovidos na internet, desde que não conflitem com os demais princípios estabelecidos nesta Lei (BRASIL, 2014).
	Artigo 3º	O acesso à internet é essencial ao exercício da cidadania, e ao usuário são assegurados os seguintes direitos: I - inviolabilidade da intimidade e da vida privada, sua proteção e indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação; II - inviolabilidade e sigilo do fluxo de suas comunicações pela internet, salvo por ordem judicial, na forma da lei; III - inviolabilidade e sigilo de suas comunicações privadas armazenadas, salvo por ordem judicial; IV - não suspensão da conexão à internet, salvo por débito diretamente decorrente de sua utilização; V - manutenção da qualidade contratada da conexão à internet (BRASIL, 2014).
	Artigo 7º	A guarda e a disponibilização dos registros de conexão e de acesso a aplicações de internet de que trata esta Lei, bem como de dados pessoais e o conteúdo de comunicações privadas, devem atender à preservação da intimidade, da vida privada, da honra e da imagem das partes direta ou indiretamente envolvidas (BRASIL, 2014).
	Artigo 10	
Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD).	Artigo 1º	Esta Lei dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, por pessoa natural ou por pessoa jurídica de direito público ou privado, com o objetivo de proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural (BRASIL, 2018).
	Artigo 2º	respeito à privacidade, ao assegurar os direitos fundamentais de inviolabilidade da intimidade, da honra, da imagem e da vida privada; a autodeterminação informativa, ao expressar o direito do cidadão ao controle, e assim, à proteção de seus dados pessoais e íntimos; a liberdade de expressão, de informação, de comunicação e de opinião, que são direitos previstos na Constituição brasileira; desenvolvimento econômico e tecnológico e a inovação, a partir da criação de um cenário de segurança jurídica em todo o país; a livre iniciativa, a livre concorrência e a defesa do consumidor, por meio de regras claras e válidas para todo o setor privado; e os direitos humanos, o livre desenvolvimento da personalidade, a dignidade e o exercício da cidadania pelas pessoas (BRASIL, 2018).
	Artigo 229	Os pais têm o dever de assistir, criar e educar os filhos menores, e os filhos maiores têm o dever de ajudar e amparar os pais na velhice, carência ou enfermidade* (BRASIL, 2002)
	Artigo 1634	Compete a ambos os pais, qualquer que seja a sua situação conjugal, o pleno exercício do poder familiar, que consiste em, quanto aos filhos: (Redação dada pela Lei nº 13.058, de 2014) I - dirigir-lhes a criação e a educação; II - exercer a guarda unilateral ou compartilhada nos termos do art. 1.584 ; III - conceder-lhes ou negar-lhes consentimento para casarem; IV - nomear-lhes tutor por testamento ou documento autêntico, se o outro dos pais não lhe sobreviver, ou o sobrevivente não puder exercer o poder familiar; V - conceder-lhes ou negar-lhes consentimento para mudarem sua residência permanente para outro Município (BRASIL, 2002);
	Artigo 1630	Os filhos estão sujeitos ao poder familiar, enquanto menores (BRASIL, 2002).
	Artigo 1635	Extinguir o poder familiar: I – pela morte dos pais ou do filho. II – pela emancipação, nos termos do artigo 5º, § único do Código Civil (BRASIL, 2002);
Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Código Civil.	Artigo 1637	Se o pai, ou a mãe, abusar de sua autoridade, faltando aos deveres a eles inerentes ou arruinando os bens dos filhos, cabe ao juiz, requerendo algum parente, ou o Ministério Público, adotar a medida que lhe pareça reclamada pela segurança do menor e seus haveres, até suspendendo o poder familiar, quando conveniente. Parágrafo único. Suspende-se igualmente o exercício do poder familiar ao pai ou à mãe condenados por sentença irrecorrível, em virtude de crime cuja pena exceda a dois anos de prisão (BRASIL, 2002).
	Artigo 1638	Perderá por ato judicial o poder familiar o pai ou a mãe que: I - castigar moderadamente o filho; II - deixar o filho em abandono; III - praticar atos contrários à moral e aos bons costumes; IV - incidir, reiteradamente, nas faltas previstas no artigo antecedente (BRASIL, 2002).
	Artigo 932	São também responsáveis pela reparação civil: I - os pais, pelos filhos menores que estiverem sob sua autoridade e em sua companhia; II - o tutor e o curador, pelos pupilos e curatelados, que se acharem nas mesmas condições; III - o empregador ou comitente, por seus empregados, serviçais e prepostos, no exercício do trabalho que lhes competir, ou em razão dele; IV - os donos de hotéis, hospedarias, casas ou estabelecimentos onde se albergue por dinheiro, mesmo para fins de educação, pelos seus hóspedes, moradores e educandos; V - os que gratuitamente houverem participado nos produtos do crime, até a concorrente quantia (BRASIL, 2002).

Fonte: Autoria própria.

Acerca de evolução dos direitos de crianças e adolescentes, conquistas ocorridas na década de 80 colocaram em pauta a discussão dos direitos humanos, dentre estes, os direitos da infância, cujo processo resultou na incorporação do artigo 227 da Constituição Federal de 1988, a fim de assegurar à criança e ao adolescente direitos diversos (Brasil, 1988). Para tanto, a legislação brasileira define o ECA, sancionado pela Lei

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

nº 8.069, de 13.07.1990 que vem estabelecer, portanto, uma nova concepção acerca do tratamento destinado à infância, qual seja a de proteção integral à criança e ao adolescente, compreendida mediante a participação na vida familiar e comunitária (Brasil, 1990). Ademais, passam a ser considerados sujeitos de direitos com prioridade absoluta quanto à proteção e socorro em quaisquer circunstâncias, com responsabilidade da família, Estado e sociedade no atendimento às suas necessidades (Dornelles, 1992).

Para tanto, o ECA conceitua a faixa etária que deve ser considerada para a criança e para o adolescente, com fulcro no artigo Art. 2º e versa em seu Art. 3º sobre os direitos fundamentais, inerentes à pessoa humana, a fim de lhes facultar o pleno desenvolvimento, em condições de liberdade e dignidade (Brasil,1990). Desse modo, em cumprimento a Constituição Federal (Brasil, 1988), o Ministério da Saúde (MS) oficializou no ano seguinte o Programa de Saúde do Adolescente, visando proporcionar aos jovens atenção integral à saúde e estabeleceu pela portaria nº 980 de 21/2/1989, o conceito de adolescência como sendo a faixa etária compreendida entre 10 e 20 anos incompletos, caracterizada por importantes transformações físicas e puberais, além de psíquicas, afetivo-sexuais e comportamentais, dentre outras (Brasil, 1989).

Por conseguinte, houve mudanças e substituição de práticas educacionais corretivas por medidas socioeducativas. Ademais, O ECA estabelece, em seu Artigo 112, medidas socioeducativas, de acordo com a capacidade para o seu cumprimento, circunstâncias e gravidade da infração. Além disso, o art. 6º versa que se deve levar em conta os fins sociais, as exigências do bem comum, os direitos e deveres individuais

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

e coletivos, e, por fim a condição peculiar da criança e do adolescente, ao considerar o Princípio da Condição Peculiar de Pessoa em Desenvolvimento (Brasil, 1990).

Do mesmo modo, a efetivação do ECA impõe uma hierarquização e divisão das políticas que abrangem todas as crianças sem distinção, direcionadas, especificamente, às crianças em condição de vulnerabilidade social, de modo a regulamentar o artigo 227 da Constituição Federal (CF) ao reproduzir direitos anteriormente previstos (Brasil, 1990).

Notadamente, a CF (Brasil, 1988) permitiu significativas mudanças no ordenamento jurídico, mediante a mobilização de diversas organizações internacionais, sobretudo, a Organização das Nações Unidas (UNICEF, 1946), de modo a se adotar a doutrina de proteção integral (Silva Júnior, 2017).

Ante o exposto, segundo Machado (2003) *apud* Naves e Gazoni (2010), crianças e adolescentes tratados passam à condição de sujeitos de direito, de acordo com o princípio da dignidade da pessoa humana. Dessarte, a Constituição Federal, ao versar acerca da responsabilidade da sociedade, do Estado e da família, quanto ao dever de assegurar à criança e ao adolescente os direitos fundamentais, ensaja a participação efetiva da coletividade.

Para além disso, a SBP recomenda, em o uso saudável de telas, tecnologias e mídias sociais por crianças e adolescentes, a fim de proporcionar desenvolvimento neuropsicomotor satisfatório na infância e adolescência, dentre outros (Brasil, SBP, 2019).

À vista disso, ressalta a UNICEF (2021), que a primeira infância, período que vai da concepção até os 6 anos de idade, compreende uma janela de oportunidades cruciais para a saúde, aprendizado, desenvolvimento e bem-estar social e

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

emocional das crianças. Além do mais, a SBP (Brasil, SBP, 2019), ressalta a aceleração da maturação cerebral com consequente suporte para o aprendizado, notadamente nos dois primeiros anos de vida mediante à mielinização do sistema nervoso central, sendo imprescindível priorizar atividades que otimizem o aproveitamento do potencial das crianças e, portanto, o uso consciente da tecnologia, em prol de um desenvolvimento neuropsicomotor satisfatório na infância e adolescência, a fim de otimizar o desenvolvimento neuropsicossocial e evitar atrasos cognitivos, o que é reforçado pela UNESCO (2020) e SBP (Brasil, SBP, 2020).

Além disso, entre as idades de 2 anos completos e 5 anos, a recomendação total diária deve ser de apenas uma hora, e acima dessa idade é recomendável o tempo de até duas horas/dia. Isto posto, o acesso deve ser monitorado e permitido apenas ao que é liberado para a respectiva idade, respeitando-se a classificação indicativa conforme ratifica a Organização mundial da Saúde (Brasil, SBP, 2023).

Adicionalmente, segundo o Comitê Gestor da Internet do Brasil (CGI.br), o Brasil possui cerca de 152 milhões de usuários de Internet, o que corresponde a 81% da população. Não obstante, no que concerne à utilização da Internet por crianças e adolescentes, constatou-se, da mesma forma, participação mais efetiva e com maior intensidade às redes sociais, ao se verificar que mais de 76% das crianças e adolescentes acessam a internet mais de uma vez ao dia, conforme apontam os dados da pesquisa do Cetic.br, Kids Online, em 2019. Para mais, os dados encontram-se em conformidade com as evidências da SBP (Brasil, SBP, 2016), ocasionando, por conseguinte, livre acesso aos conteúdos diversos nas mídias sociais com exposição à inúmeros riscos,

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

oportunizando, inevitavelmente, atuação de “predadores online”, o que vem a ferir o entendimento do art. 6 do ECA, face a condição peculiar da criança e do adolescente como pessoas em desenvolvimento (Brasil, 1990).

Isto posto, no que concerne ao neurodesenvolvimento, dentre os diversos fatores que favorecem um crescimento e desenvolvimento cerebral saudáveis, destaca-se a maturação cerebral (González; Visentin, 2016). Portanto, em se tratando de fatores extrínsecos deve-se considerar o uso excessivo de telas como um fator limitante ao neurodesenvolvimento infantil, em função dos inúmeros malefícios que ocasionam (Brasil, SBP, 2019).

Ademais, não obstante, aos avanços ao longo da história e a garantia constitucional acerca dos direitos assegurados às crianças e adolescentes, bem como às oportunidades necessárias para o pleno desenvolvimento físico e psicossocial, observa-se, na atualidade, exposição às telas, tecnologias e mídias sociais, de forma precoce, inapropriada e excessiva, dentre outras (Brasil, SBP, 2019).

Face ao exposto, estudos realizados a respeito da influência da exposição digital em crianças e adolescentes comprovam a crescente utilização das mídias sociais pelo público infantojuvenil (CETIC.BR, 2019). Adicionalmente, o Comitê Gestor da Internet no Brasil (CGI.br) articula ações relativas à proposição de normas e procedimentos relativos à regulamentação das atividades inerentes à Internet (UNESCO, 2020). Por conseguinte, a criação de serviços de atendimento especializado voltados, especificamente, para as famílias de jovens dependentes digitais, torna-se uma realidade mundial, em razão da crescente demanda mundial, com tratamento para dependentes digitais (São Paulo, 2007).

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Por oportuno, o termo “abandono digital”, introduzido por Patrícia Peck Pinheiro (2014), remete à ideia de negligência parental face à inobservância das atividades virtuais dos filhos. Ademais, uma vez configurado o abandono digital, como forma de negligência parental, faz-se necessária a intervenção estatal de forma a amenizar os prejuízos e proteger crianças e adolescentes, bem como, a responsabilização dos responsáveis (Pinheiro, 2014).

Adicionalmente, acerca da era digital, o uso crescente das redes sociais, levou o Brasil, a ocupar o sétimo lugar em tráfego na plataforma de jogos digitais Steam (líder em jogos on-line), em 2015, com aumento durante a epidemia do COVID-19 (CETIC.BR, 2023), o que resultou na nova versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 11) que incluiu, em 2022, o uso abusivo de jogos eletrônicos (Gaming Disorder) na seção de transtornos que podem causar vício, passando a dependência dos jogos de videogames online e off-line a ser entendida como doença. Diante disso, a SBP reforça o alerta sobre o uso precoce, irrestrito e não supervisionado das redes sociais (Brasil, SBP, 2023).

No tocante a influência da multitarefa na atividade e comportamento cerebral, um estudo realizado em 2015, revela que, os adolescentes e jovens adultos, que são os maiores usuários da multitarefa de mídia e da Internet, possam se tornar dependentes da rápida mudança de ritmo que esses formatos proporcionam (Rothbart; Posner, 2015). Outrossim, os conteúdos digitais ofertados podem ser, inclusive, fontes de más atitudes e comportamentos inadequados, podendo ocasionar, por conseguinte, danos Neuropsicossociais, como irritabilidade, ansiedade e depressão; Transtornos do Déficit de

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Atenção e Hiperatividade (TDAH); transtornos do sono; alimentares; sedentarismo; miopia; síndrome visual do computador; transtornos posturais e musculoesqueléticos (CID - 11) e o “Gaming Disorder” (ICD-11, 2018).

Nesse sentido, a SBP alerta sobre a necessidade de consumo consciente e recomenda avaliar a maturidade da criança e do adolescente, ao acessar as plataformas digitais, bem como atenção à classificação indicativa e ao conteúdo dos jogos, além de um olhar cuidadoso e diálogo assertivo dos responsáveis, como medidas mais efetivas e promissoras em detrimento das proibições (Brasil, SBP, 2023).

Com relação a responsabilidade civil relacionada ao abandono digital, cabe ressaltar a terminologia introduzida por Prensky, em 2001, denominada “Nativos Digitais” - geração de jovens voltados às fontes digitais e à Web e que pode ser facilmente identificada pelo modo como utilizam seus equipamentos digitais (Prensky, 2001). Nesse sentido, em 2008, foi promulgada a Lei 11.829, para aprimorar o combate à produção, venda e distribuição de pornografia infantil, bem como para criminalizar a aquisição e a posse de material pornográfico e penalizar condutas relacionadas à pedofilia na internet, bem como foi estabelecido o conceito de pornografia e cena de sexo explícito, conforme alterações instituídas no art. 1º em relação aos artigos 240 e 241 da Lei nº 8.069/90 (Brasil, 2008).

Em 2009, a Lei 12.015 conferiu nova modificação ao ECA e instituiu, dentre outras, sanções punitivas para quem se relacionar com menores de 18 anos em salas de bate-papo da Internet, e o art. 1º da Lei nº 8.072/90, dispôs sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5º da Constituição Federal (Brasil, 2009). Em 2012, a Lei nº 12.737, conhecida

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

como Lei Carolina Dieckmann, passou a tipificar criminal de delitos informáticos (Brasil, 2011). Em 2014, foi sancionada a Lei Nº 12.965, conhecida como “Marco Civil da Internet” que estabelece, com fulcro no artigo Art. 1º, princípios, garantias, direitos e deveres para o uso da Internet no Brasil (Brasil, 2014). Para tanto, o seu art. 3º prevê o princípio da proteção da privacidade e dos dados pessoais, e assegura, os direitos e garantias dos usuários de internet, dentre outros, e o artigo 7º, versa sobre a inviolabilidade e sigilo do fluxo de suas comunicações privadas armazenadas, salvo por ordem judicial. Ademais, o artigo 10º, § 1º, trata de forma específica da proteção aos registros, dados pessoais e comunicações privadas, de forma a tornar claro que o fornecimento de dados privados, ocorre apenas mediante solicitação judicial (Brasil, 2014).

À vista disso, surge, posteriormente, a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), Lei nº 13.709/2018, promulgada para proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade, e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural, inclusive nos meios digitais, conforme inteligência do art. 1º (Brasil, 2018). Assim sendo, a LGPD surge no sentido de combater as crescentes fraudes online com aplicabilidade de tratamento de dados pessoais de pessoa física ou jurídica com alcance às instituições públicas e privadas, conforme prevê o seu art. 2º (Brasil, 2018). Outrossim, em relação à criança e adolescente, a LGPD dispõe no §4º que, nos jogos e aplicações de internet, é proibido aos controladores condicionar a participação das crianças ao fornecimento de informações pessoais, além das estritamente necessárias àquela atividade (Brasil, 2018).

Por oportuno, a responsabilidade civil consiste “em um

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

dever jurídico sucessivo que surge para recompor o dano decorrente da violação de um dever jurídico originário” (Cavaliere Filho, 2023, p. 11). Destarte, deve-se cogitá-la mediante a violação de um dever jurídico e, por conseguinte, diante da ocorrência de dano, com a consequente responsabilização e ressarcimento pelo agente causador, uma vez que pressupõe um dever jurídico preexistente, supostamente conhecido e inobservado pelo agente responsável (Cavaliere Filho, 2023). Ademais, “entende-se por conduta o comportamento humano voluntário que se exterioriza através de uma ação ou omissão, produzindo consequências jurídicas. A ação ou omissão é o aspecto físico, objetivo da conduta, sendo à vontade o seu aspecto psicológico, ou subjetivo” (Cavaliere Filho, 2023, p. 35). Outrossim, enfatiza que a responsabilidade subjetiva exige, o elemento culpa e que “a palavra culpa é tomada, em direito, em pelo menos três sentidos distintos: culpa no sentido de culpabilidade, culpa em sentido amplo (lato sensu) e culpa em sentido estrito (stricto sensu)” (Cavaliere Filho, 2023, P. 41). À vista disso, a noção de culpa em sentido amplo abrange o dolo e a culpa. E acerca dos elementos da conduta culposa, menciona destaque para a conduta voluntária com resultado involuntário, a previsão ou previsibilidade e a falta de cuidado, cautela, diligência ou atenção (Cavaliere Filho, 2023, p. 49).

No que concerne à responsabilidade civil parental, o Código Civil preceitua em seu art. 229 o dever quanto à assistência, criação e educação dos filhos menores de 18 anos. Do mesmo modo, o art. 1634 versa que sobre o exercício do poder familiar, bem como o art. 1.630 preceitua a sujeição dos filhos ao poder familiar, enquanto menores (Brasil, 2002). Isto posto, o poder familiar compreende um conjunto de direitos e

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

deveres pessoais e patrimoniais que os genitores exercem em relação aos filhos menores, não emancipados, e deve ser realizado visando sempre o melhor interesse da criança e do adolescente, conforme Madaleno (2015). Dessa maneira, as normas relativas à suspensão e à extinção do poder familiar, previstas nos arts. 1635, 1637 e 1638 do Código Civil são protetoras de modo a evitar danos neuropsicossociais (Brasil, 2002; Brasil, SBP, 2019). Ademais, no que diz respeito à legitimidade ativa, o Ministério Público, bem como qualquer pessoa que demonstre interesse legítimo na causa pode ajuizar ação de destituição do poder familiar, conforme previsto no art. 155 do ECA (Brasil, 1990).

Ante o exposto, configurado o abandono digital, faz-se necessária a intervenção estatal para amenizar os prejuízos e proteger crianças e adolescentes, bem como, a responsabilização parental, uma vez que o ordenamento jurídico brasileiro impõe aos pais e/ou responsáveis legais o dever de cuidado (Brasil, 2002), com fulcro no art. 227, § 4º (Brasil, 1988). Para tanto, a jurisprudência aponta decisões que corroboram com a perda do poder familiar face a inobservância dos deveres inerentes aos pais, mediante o abandono em relação ao desenvolvimento, educação e sustento, conforme exemplificado nas apelações cíveis de nº 1017300-28.2020.8.26.0625 e a de nº 70078837606.2018.11.01(TJSP, 2022; TJRS, 2018). E no que concerne ao cyberbullying praticado por crianças e adolescentes, há previsão legal com sanções coercitivas, de natureza pecuniária, destinadas aos responsáveis legais, com necessidade de indenização por dano moral, conforme preleciona o art. 932 do Código Civil (Brasil, 2002) e o art. 1º da Lei Nº 13.185 (Brasil, 2015).

Destarte, há previsão constitucional para

responsabilização objetiva das instituições de ensino, quanto ao dever de vigilância e proteção do menor, conforme exemplificado na decisão da 8ª Câmara Cível do TJ-PR37 (TJPR, 2021). E, acerca das políticas públicas, a Comissão de Direitos Humanos do Senado Federal (CDH) aprovou o Projeto de Lei 2.628/2022 que garante segurança no uso da internet para crianças e adolescentes, protegendo-os da exploração comercial indevida, pautado nas melhores práticas e legislações internacionais e que acompanha as inovações tecnológicas disponíveis ao público infantojuvenil (Brasil, 2022).

CONCLUSÕES

A Constituição Federal versa sobre a responsabilidade da sociedade, do Estado e da família, quanto ao dever de assegurar à criança e ao adolescente os direitos fundamentais, conforme preceitua o ECA ao dispor sobre a proteção integral à criança e ao adolescente. Ademais, a crescente utilização das plataformas digitais pelas crianças e adolescentes na era digital instigou a sociedade científica a estudar acerca do tema, o que resultou em recomendações específicas destinadas à segurança e ao desenvolvimento pleno da criança e dos adolescentes enquanto sujeitos em desenvolvimento.

Em apertada síntese, a conexão ao meio virtual apresenta benefícios, bem como danos neuropsicossociais inquestionáveis, comprovados cientificamente, o que tem levado a Sociedade Brasileira de Pediatria e se posicionar de forma assertiva e criteriosa, e alertar a coletividade acerca da corresponsabilidade nos cuidados destinados às crianças e adolescentes, especialmente, após a recentemente classificação da OMS (CID-11, 2019), sobre o “Gaming

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

Disorder”, caracterizado como distúrbio de saúde com padrão persistente e recorrente de utilização de jogos eletrônicos, sobretudo, pela condição peculiar da criança e do adolescente como pessoas em desenvolvimento. Nesse sentido, recomenda avaliar a maturidade da criança e do adolescente e a classificação indicativa dos conteúdos digitais em respeito à proteção integral da criança e do adolescente.

Destarte, há previsão constitucional e civil acerca responsabilização civil parental, uma vez configurado o abandono digital, bem como para a sociedade e Estado, uma vez evidenciados os danos neuropsicossociais na criança e adolescente, e estabelecido o nexo causal, face a conduta omissiva, caracteriza pela negligência, quanto ao dever de vigilância e proteção do menor. Por fim, acerca das políticas públicas, a Comissão de Direitos Humanos do Senado Federal aprovou o Projeto de Lei 2.628/2022 que tem por objetivo garantir a segurança das redes sociais ao público infantojuvenil, o que, representa, indiscutivelmente, um avanço acerca da problemática proposta, decerto, que a melhor forma de proteção integral consiste na prevenção.

Por fim, a conscientização do menor, através da mediação parental, bem como a supervisão parental contribuirão para a utilização adequada ao desenvolvimento neuropsicossocial. Portanto, a responsabilização parental torna-se imprescindível, sobretudo, face ao abandono digital.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Programa de Saúde do Adolescente-PROSAD**. Bases Programáticas. Brasília, 1989.
BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de**

ABANDONO DIGITAL: DANOS NEUROPSICOSSOCIAIS E A
RESPONSABILIZAÇÃO PARENTAL CIVIL

1988.

BRASIL. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento e de Saúde Escolar da SBP. **Manual de orientação: uso saudável de telas, tecnologias e mídias nas creches, berçários e escolas.** 2019.

BRASIL. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento e de Saúde Escolar da SBP. **Manual de orientação: saúde de crianças e adolescentes na era digital.** 2023.

BRASIL. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento e de Saúde Escolar da SBP. **Manual de orientação: a criança de 0 a 3 anos e o mundo digital.** 2023.

BRASIL. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento e de Saúde Escolar da SBP. **Manual de orientação do Departamento de Medicina do Adolescente: adolescentes, jogos eletrônicos e gaming disorder – atualização.** 2023.

BRASIL. **Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990.** Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências.

BRASIL. **Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002.** Código Civil.

BRASIL. **Lei nº 12.015, de 7 de agosto de 2009.**

BRASIL. **Lei nº 12.737, de 30 de novembro de 2012.**

BRASIL. **Lei 12.964, de 8 de abril de 2014.**

BRASIL. **Lei nº 13.185, de 6 de novembro de 2015.**

BRASIL. **Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018.**

BRASIL. **Projeto de Lei nº 2.628, de 2022.**

CAVALIERI FILHO, Sérgio. **Programa de responsabilidade civil.** 16. ed. São Paulo: Saraiva: 2023.

COMITÊ GESTOR DA INTERNET NO BRASIL (CETIC.BR). 2023.

COMITÊ GESTOR DA INTERNET NO BRASIL (CETIC.BR). 2019.

COMITÊ GESTOR DA INTERNET NO BRASIL (CETIC.BR).

Tic kids online BRASIL: pesquisa sobre o uso da internet por crianças e adolescentes no Brasil. 2020.

DORNELLES, João Ricardo W. Direitos humanos e infância no Brasil hoje: reflexões sobre o Estatuto da criança e do adolescente. *In*: PEREIRA, Tânia da Silva (coord.). **Estatuto da criança e do adolescente:** Lei 8.069/90: "estudos sócio-jurídicos" Rio de Janeiro: Renovar, 1992. p. 117-132.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA (UNICEF). Convenção sobre os Direitos da Criança.

Comentário Geral nº 25 Sobre os Direitos das Crianças em Relação ao Ambiente Digital. 2021.

GONZÁLEZ, H. F.; VISENTIN, S. Micronutrients and neurodevelopment: An update. **Arch Arg Pediatr.**, v. 114, n. 6, p. 570–575, 2016.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES 11th. (ICD-11). **Beta Draft (Mortality and Morbidity Statistics).** Geneva: World Health Organization, 2018.

MACHADO, Martha de Toledo. **A proteção constitucional de crianças e adolescentes e os direitos humanos.** Barueri: Manole, 2003.

MADALENO, Rolf. **Curso de direito de família.** 6. ed. Rio de Janeiro: Forense, 2015.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL (ONU). **Declaração Universal dos Direitos Humanos.** 2019.

NAVES, Rubens; GAZONI, Carolina. **Direito ao futuro:** desafios para a efetivação dos direitos das crianças e dos adolescentes. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo, 2010.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA (UNESCO). 2020. Cetic.br. **Cresce o uso de Internet durante a pandemia e número de usuários no Brasil chega a 152 milhões, é o que aponta pesquisa do Cetic.br.**

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A

EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA (UNESCO). 2020.

Cetic.br. **Dados, Ferramenta de visualização de Dados.**

Explore os dados. A4 - crianças e adolescentes, por frequência de uso da internet.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A
EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA (UNESCO). 2020.

Cetic.br. **D1 – Crianças e Adolescentes Por Percepção
Sobre Suas Habilidades Para o Uso De Internet.**

PINHEIRO, Patrícia Peck. **Abandono digital**, 2014.

PRENSKY, Marc. Digital natives digital immigrants. **On the
Horizon**, NCB University Press, v. 9, n. 5, out. 2001.

ROTHBART, Mary K.; POSNER Michael. The developing brain
in a multitasking world. **Dev Rev.**, n. 1, v. 35, p. 42-63, mar.
2015. DOI: 10.1016/j.dr.2014.12.006.

SÃO PAULO (Estado). **Hospital das Clínicas inicia
tratamento para dependentes de internet.** 2007.

SILVA JÚNIOR, José Custódio da. Evolução dos Direitos das
Crianças e dos Adolescentes. **Revista Científica
Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 2, ed. 1, v.
13, p. 61-74, jan. 2017.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
(TJSP). **Apelação Cível nº 1017300-28.2020.8.26.0625.** Voto
nº 34043 3. Relator: Decano Xavier de Aquino Quino. Data do
julgamento: 25 maio 2022; **DOE**, 25 maio 2022.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO RIO GRANDE DO SUL (TJRS).
Apelação Cível nº 70078837606. Apelante: KSL; Apelado:
MP. Relator: Luiz Felipe Brasil Santos, Porto Alegre, 1 nov.
2018.

CAPÍTULO 2

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Clara Uchôa Leite SANTANA ¹

Vinicius Tavares de OLIVEIRA ²

Nivia Maria Rodrigues ARRAIS ³

Claudia Rodrigues Souza Maia ⁴

Iracema Augusta Carvalho CORTEZ ⁵

^{1,2} Graduanda do Curso de Medicina, UFRN; ^{3,4} Professora do Departamento de Pediatria da UFRN; ⁵ Orientadora/Professora do Departamento de Pediatria/UFRN.
iaccm@yahoo.com

RESUMO: O vírus *Zika* é transmitido pela picada da fêmea infectada do *Aedes aegypti*, por via sexual e transplacentária. Em 2014, surgiram evidências da associação da epidemia de microcefalia e o surto de infecção pelo vírus, o qual até então, não se conhecia os efeitos teratogênicos. A Síndrome Congênita pelo Vírus *Zika* refere-se às manifestações congênitas causadas pela exposição intrauterina ao vírus, como microcefalia, convulsões, contraturas musculares e anomalias auditivas e oculares, dentre outras. O artigo refere-se a um dos primeiros casos de microcefalia causada por infecção congênita pelo vírus e o cenário atual, passados dez anos da epidemia, a partir da avaliação do prontuário do paciente, conforme acompanhamento na Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, sobretudo, a partir dos três anos de idade. A revisão de literatura foi realizada mediante artigos científicos nas bases de dados Scielo e PubMed. Paciente apresenta microcefalia importante, epilepsia controlada, disfagia grave,

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

constipação crônica, alterações motoras e ortopédicas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, afasia, palidez do disco óptico, baixa densidade óssea, internações repetidas, dentre outros. O caso encontra respaldo na literatura, reforçando a associação entre infecção intrauterina, complicações e comprometimentos psicomotores graves. Outrossim, a complexidade das crianças acometidas ressalta a necessidade de diagnóstico precoce, acompanhamento contínuo e abordagem multidisciplinar, pilares essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e da sua família.

Palavras-chave: Zika vírus. Microcefalia. Relato de caso.

INTRODUÇÃO

A partir de julho de 2014, foram registrados em vários estados do Nordeste brasileiro clusters de uma doença exantemática, sendo possível identificar o vírus *Zika* em abril de 2015, após um surto no Estado da Bahia. Não obstante, não se conhecia, os efeitos teratogênicos do vírus, considerado, até então, como transmissor de uma doença sem complicações. Após agosto de 2015, alguns Estados do Nordeste brasileiro, sobretudo, de Pernambuco, notificaram à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MS), o aumento do número de casos de microcefalia neonatal. À vista disso, com o aumento expressivo dos casos de microcefalia, cuja etiologia ainda era desconhecida, o MS declarou em novembro do mesmo ano que o evento se tornara emergência nacional de saúde pública. Posteriormente, com as evidências da possível associação entre a epidemia de microcefalia e o surto de infecção pelo vírus *Zika*, em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública de importância internacional (Coelho BP et al, 2021).

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Para além disso, a epidemia revelou um cenário preocupante com o nascimento de crianças com necessidades desconhecidas e inesperadas, com marcas e resultados distintos dos padrões, inclusive das microcefalias já conhecidas e resultantes de outras doenças congênitas. Os cuidados que se tornariam necessários estariam presentes por toda a vida das crianças acometidas e suas famílias, mesmo que o desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças ainda fosse uma das lacunas a serem desvendadas, o que persiste atualmente (Coelho BP et al, 2021).

Nesse contexto, o vírus *Zika* é transmitido pela picada da fêmea infectada do *Aedes aegypti*, por via sexual e transplacentária. No Brasil, o vírus *Zika* foi introduzido na região Nordeste do país em 2014, desencadeando um surto em 2015, acompanhado do surgimento de casos de Síndrome Congênita pelo vírus *Zika* (SCZ), esse termo refere-se às manifestações congênitas causadas pela exposição intrauterina ao vírus, que incluem microcefalia, convulsões, contraturas musculares, anomalias auditivas e oculares (FALCÃO NETO, P.A.O. ET AL, 2022).

No período de 2015 a 2018, o Brasil notificou 17.041 casos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus *Zika* e outras etiologias infecciosas. A região Nordeste do Brasil além de possuir os menores índices de desenvolvimento humano municipal (IDHM) e maior desigualdade de renda (altos índices de Gini), representa a região com o maior número de casos prováveis pela Síndrome Congênita pelo vírus *Zika* (FALCÃO NETO, P.A.O. ET AL, 2022).

A microcefalia altera a estrutura e função do sistema neurológico, sendo caracterizada pelo perímetro cefálico menor

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

que dois desvios-padrões abaixo da média para sexo e idade gestacional. Para além disso, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor podem estar associados à microcefalia em variados graus de comprometimento. Quando ocasionada pelo vírus *Zika*, a microcefalia faz parte da Síndrome Congênita pelo vírus *Zika*, resultando em sequelas e impacto na expectativa de vida (Costa RP, Lamy ZC, Oliveira PS, Carvalho RH, Pereira UM, Guimarães CN, et al., 2021).

Adicionalmente, segundo Junqueira et al (2022), as alterações fisiopatológicas causadas pela Síndrome Congênita pelo vírus *Zika* em crianças, como deficiências cognitivas, sensoriais e motoras, são comuns a outras doenças congênitas. Destaca-se a microcefalia grave na maioria dos casos de SCZ, além das graves anormalidades no desenvolvimento neurológico, anomalias ocular e auditiva, artrogripose, alteração no tônus muscular, convulsões, problemas de deglutição e malformações do sistema nervoso central, com calcificações intracranianas difusas e grosseiras especialmente localizadas nas regiões corticais e subcorticais, atrofia cerebral e alterações de migração neuronal (Rocha et al, 2016). No entanto, ressalta-se que algumas crianças apresentam microcefalia somente no período pós-natal, sendo o perímetro cefálico normal por ocasião do nascimento. Embora seja evidenciada a gravidade da situação, com repercussões negativas no crescimento e desenvolvimento infantis, ainda não se sabe as consequências da Síndrome Congênita pelo vírus *Zika* no que se refere ao futuro dessas crianças.

Para mais, o nascimento de uma criança com a SCZ é um desafio no seio familiar, tendo em vista a existência de diversos fatores relacionados, como a maior demanda de cuidados, rotina intensa em serviços de saúde, preconceito

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO social, maior dispêndio financeiro para atender às necessidades de saúde da criança e necessidade de renúncia dos cuidadores aos demais papéis sociais diante da complexidade e cuidados multidisciplinares, com mudanças no cotidiano familiar (Junqueira CCS, et al, 2022).

Nesse sentido, torna-se evidente, portanto, que a epidemia de *Zika* no Brasil ainda representa um cenário complexo a ser explorado e compreendido. O presente trabalho tem por finalidade, à luz de artigos selecionados na literatura e dados colhidos de prontuários do próprio paciente, relatar um dos primeiros casos de microcefalia no Brasil associado à infecção intrauterina pelo vírus *Zika*.

MATERIAIS E MÉTODO

Relato de caso e análise da literatura médica, fundamentado na avaliação dos prontuários multidisciplinares do paciente, como base em critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e epidemiológicos, além dos antecedentes pessoais e familiares, perpassando por seu desenvolvimento ao longo de um período de 10 anos. A revisão de literatura foi realizada mediante a busca de artigos científicos pertinentes para a temática proposta em plataformas online como Scielo e Pubmed, sobretudo, a partir de 2017.

Ademais, o paciente deste caso faz parte de uma coorte, do ambulatório de pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), de 2015 até o momento, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da UFRN (CAAE:57444016.1.0000.5292), com assinatura do Termo de

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO
Consentimento Livre e Esclarecido pelos responsáveis, além de um aditivo que trata do uso de imagens do paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente, atualmente com 9 anos e 11 meses, com diagnóstico provavelmente de Síndrome Congênita do vírus *Zika*, através de critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais, cuja genitora apresentou doença exantemática, pruriginosa, febril e artralgia com cerca de 12 semanas de gestação, além de sorologia IgG para *Zika* positiva. Menor nasceu com 38 semanas de idade gestacional. O peso ao nascimento foi de 2,49kg, o perímetro cefálico (PC) de 27cm, caracterizando microcefalia grave ao nascimento, estatura não mensurada, em razão da presença de artrogripose e pé torto congênito. O APGAR foi 8 e 9 no primeiro e quinto minuto de vida, respectivamente, e sem necessidade de reanimação neonatal, oxigenioterapia e/ou cuidados intensivos neonatais. Evoluiu com exantema maculopapular difuso no curso do segundo mês de vida, sendo investigado para infecções congênitas, sobretudo, Síndrome da Rubéola Congênita. Cariótipo e triagem auditiva normais, além de ecocardiogramas dentro da normalidade em todas as avaliações realizadas. Paciente apresenta microcefalia secundária à infecção pelo vírus *Zika* e epilepsia (atualmente sem crises convulsivas há mais de 2 anos). Necessitou de internação hospitalar por pneumonia em dois momentos nos dois primeiros anos de vida.

No que se refere aos antecedentes familiares, os pais são saudáveis, não consanguíneos, sendo o menor o segundo de uma prole de três e com duas irmãs saudáveis. O paciente é acompanhado na Unidade de Pediatria do Hospital Universitário

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte até o momento.

Aos 3 anos e 6 meses compareceu à consulta médica com sorologia materna para o vírus *Zika* IgG positiva e IgM negativa, indicando infecção prévia. No momento fazia uso de em uso de ácido valproico para controle das crises epiléticas e nitrazepam devido alterações do sono, sendo que o eletroencefalograma evidenciava atividade epilética. Além disso, apresentava infecções do trato urinário de repetição, que persistiram até os 4 anos. Acerca da alimentação, o paciente recebe dieta pastosa, liquidificada, com relato de disfagia, baixa ingestão hídrica, constipação funcional e eventuais regurgitações, desde o primeiro ano de vida. Já o resultado da sorologia do paciente foi apresentado na consulta com aos 4 anos e 3 meses de idade, com resultado negativo para IgG. Neste momento, o paciente fazia uso de topiramato e fenobarbital com controle adequado das convulsões, apresentou uma avaliação oftalmológica que evidenciou palidez do disco óptico bilateral e dados antropométricos: peso de 12 kg (escore-z -2/-3), estatura estimada pelo tamanho da tíbia (Cálculo de Stevenson, 1995) de 87,9 cm (escore-z < -3) e Índice de massa corpórea (IMC) de 15,6 (escore-z 0/-1) e diagnóstico de eutrofia.

Adicionalmente, faz acompanhamento multidisciplinar com fisioterapia, fonoaudiologia, neuropediatria, terapia ocupacional e nutricionista desde os quatro meses de idade, porém com períodos de interrupção principalmente após os cinco anos de idade dada a multiplicidade de consultas, terapias e ao período da pandemia de COVID-19. Aos 6 anos, evoluiu com duas fraturas nos membros inferiores, constipação recorrente com necessidade de supositório retal para auxiliar trânsito intestinal.

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Estava em uso de suplemento vitamínico e mantinha o uso de fenobarbital oral. No que se refere ao desenvolvimento neuropsicomotor, o paciente apresentava atraso importante, sentando-se com apoio, emitindo sons e gritos, além de localizar ruídos e demonstrar sorriso social. Quanto aos exames realizados neste momento, a densitometria óssea revelou uma massa óssea abaixo de -2 DP, sugerindo comprometimento da densidade mineral óssea. As medidas antropométricas foram: peso de 12 kg (escore-z < -3), estatura estimada pelo tamanho da tíbia de 100 cm (escore-z < -3) e um IMC de 14,9 (escore-z 0/-1), indicativo de eutrofia.

Na consulta seguinte, aos 9 anos e 4 meses, o paciente refere episódios frequentes de dispneia, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, oxigenioterapia suplementar e suporte ventilatório, com necessidade de broncodilatadores e corticoide inalatório de uso contínuos. Além disso, evolui sem crises convulsivas há cerca de dois anos, com anticonvulsivante de manutenção e avanços no desenvolvimento neuropsicomotor, com maior interação ao atender aos chamados e interagir quando estimulado, sem apresentar, contudo, fala verbalizada. Avaliação fonoaudiológica demonstrou um quadro de disfagia grave e sugeriu considerar a gastrostomia. Em outra consulta, aos 9 anos e 7 meses, o paciente apresentava 21,0kg (escore-z -2/-3), estatura estimada pelo tamanho da tíbia de 112 cm (escore-z -2/-3) e IMC 16,7 (escore-z 0/1), eutrofia. Na sua consulta mais recente, aos 9 anos e 11 meses (**Figura 4**), o paciente pesava 21,1kg (escore-z -2/-3), o que é considerado baixo peso para sua idade, e altura estimada pelo tamanho da tíbia de 115 cm (escore-z < -3), o que é considerado muita baixa estatura para sua idade, porém, o IMC foi 15,9 (escore-z 0/1), o que o coloca

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

na faixa da eutrofia. Seu perímetro cefálico nessa ocasião era de 41,1 cm. Na escala de Turner, o paciente se encontrava na classificação P3G3. Ainda sobre essa última consulta, a mãe referiu que o paciente permanece em uso do fenobarbital à noite. Sua carteira de vacinação está somente em falta da vacina Pneumo 23, vacina esta indicada para crianças com quadro neurológicos graves com risco de pneumonias de repetição. Quanto à prevenção de injúrias, a genitora afirmou que a casa do paciente não é totalmente adaptada e, no momento, ele é transportado em seu colo, dividindo o cinto de segurança. No que tange ao segmento, o paciente estava em necessidade de acompanhamento com profissionais da área da neurologia, ortopedia, fisioterapia e fonoaudiologia. Além dos encaminhamentos necessários e avaliação com a nutricionista, a conduta principal dessa consulta, no entanto, foi rediscutir a indicação da gastrostomia devido à disfagia que o paciente apresenta. Quanto a isso, foi solicitado uma intervenção com a fonoaudiologia com acompanhamento frequente durante três meses e retorno. A seguir, algumas imagens evolutivas do caso clínico.

Figura 1. Paciente no período neonatal.



Fonte: Acervo dos autores.

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Figura 2. Paciente aos 3 meses de idade.



Fonte: Acervo dos autores.

Figura 3. Paciente com 5 anos de vida.



Fonte: Acervo dos autores.

Figura 4. Paciente com 9 anos e 11 meses.



Fonte: Acervo dos autores.

Adicionalmente, de acordo com Martelli C.M.T et al (2024), durante os anos epidêmicos (2015-2016), as primeiras descrições dos padrões clínicos dessa infecção congênita recém-conhecida incluíam a microcefalia, como sendo uma das características mais graves do espectro. Outrossim, outros defeitos congênitos associados incluem microcefalia desproporcional, sobreposição óssea craniana, colapso craniano, contraturas congênitas (artrogripose e/ou pé torto), além de anormalidades visuais e auditivas.

Por oportuno, embora a microcefalia seja a característica clínica predominante da Síndrome Congênita do Vírus *Zika*, casos clínicos sem microcefalia ao nascimento também foram relatados. Além disso, um estudo anterior realizado em uma coorte pediátrica (n=23) acompanhada desde o nascimento até os 36 meses relatou o desenvolvimento de microcefalia pós-natal, principalmente em crianças com anormalidades cerebrais graves ao nascimento. Para além disso, técnicas de imagem cerebral, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), mostraram calcificações, ventriculomegalia e atrofia cortical difusa, que fazem parte atualmente dos critérios

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO diagnósticos (Martelli CMT et al, 2024, Rocha et al, 2016). Um estudo multicêntrico com 83 crianças nascidas com microcefalia no pico da epidemia, recrutadas em 10 estados brasileiros, destacou um fenótipo conhecido como sequência de ruptura cerebral fetal, que raramente é observado em outras infecções congênitas (Martelli CMT et al, 2024).

Além disso, o fenótipo mais comum encontrado na SCZ é a malformação do prosencéfalo com regiões caudais preservadas. Esse fenótipo é provavelmente formado após infecção de nervos cranianos, possivelmente pelo contato dos terminais axônicos com os sistemas digestivo e respiratório em desenvolvimento. O líquido amniótico está em contato direto com esses epitélios e pode ser a fonte dessa via independente do sangue fetal para o vírus *Zika*. (Marcelino B.M.L., et al, 2023)

Ademais, como outros flavivírus neurotrópicos, o ZIKV pode atingir os olhos a partir do cérebro, o primeiro local invadido, por transporte retrógrado via trato do nervo óptico, ou pode ter disseminação hematogênica por meio da barreira hemato-retiniana, como demonstrado em modelos animais. Nos olhos, o vírus parece ter maior predileção para alterações na câmara posterior, acometendo não apenas o nervo óptico, como disco óptico, retina e vasos retinianos. (Andrade, P.Y.M, et al, 2020)

Alterações oftalmológicas foram detectadas em crianças expostas à infecção com ou sem anormalidades cerebrais. Os achados mais comuns foram anormalidades do nervo óptico e da retina, acometendo 21,4% a 70% dos casos, como se observa no estudo multicêntrico envolvendo os estados de Pernambuco, Bahia e Rio de Janeiro que analisou os prontuários de 468 lactentes portadores da síndrome, com e sem microcefalia (Martelli CMT et al, 2024).

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Este estudo constatou que um terço dos casos desenvolveu anormalidades oculares, dos quais apenas 4% não apresentou microcefalia. A frequência das anormalidades oculares relatadas variou conforme a gravidade dos casos, idade no momento da avaliação oftalmológica, sensibilidade e especificidade do diagnóstico oftalmológico (como fundoscopia e/ou retinografia) e a falta de um protocolo padrão. Não obstante, nenhum estudo comparou, até o momento, a frequência das anormalidades oculares entre crianças nascidas de mães expostas e não expostas à infecção pelo vírus *Zika* durante a gravidez. Portanto, ainda não está claro se esses números são maiores do que aqueles em crianças não expostas, que podem ser estimados com base no risco relativo. Além disso, o risco atribuível, que é a proporção de anormalidades entre as crianças expostas que podem ser atribuídas à exposição, permanece desconhecido. Por fim, anormalidades oftalmológicas também têm sido relatadas em outros tipos de infecções congênicas (Martelli CMT et al, 2024).

No que se refere à epilepsia, a atrofia do rombencéfalo, a presença de calcificações nos gânglios da base, tálamo e próximo aos ventrículos laterais estão associadas a uma maior chance de ocorrência de descargas epileptiformes na SCZ (E.B. Sequerra et al, 2020).

Outrossim, em uma revisão dos padrões de epilepsia e eletroencefalografia (EEG) relacionada à SCZ, a prevalência de epilepsia variou de 37,7% a 71,4%⁵⁶, dependendo da gravidade dos casos e do tempo de acompanhamento. A epilepsia é considerada um dos principais desfechos neurológicos da síndrome na primeira infância e tem sido observada em pacientes de diferentes regiões do Brasil. Em Pernambuco, uma incidência cumulativa de epilepsia de 71,4%

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

foi observada em 91 casos com microcefalia relacionada ao *Zika* (MERG-PC) nos primeiros dois anos de vida. Além disso, os dados clínicos mostraram má resposta ao tratamento da epilepsia (Martelli CMT et al, 2024).

Ante o exposto, o paciente do relato se enquadra nesse contexto, apresentando atividade epileptogênica no eletroencefalograma aos 3 anos e 6 meses de idade e fazendo uso de topiramato para controle das convulsões.

Dessarte, uma revisão sistemática sobre a Síndrome Congênita do vírus *Zika* e deficiências alimentares na primeira infância resumiu 11 publicações de diferentes contextos brasileiros e destacou que a frequência dos sintomas de disfagia variou de 17,9% a 70%. Achados preliminares mostraram que nove lactentes com microcefalia acima de 3 meses de idade apresentaram perda significativa da atividade voluntária durante a fase oral da deglutição (Martelli CMT et al, 2024).

Para além disso, uma avaliação abrangente de 116 crianças (MERG-PC), 50% das quais com microcefalia, constatou que a disfagia orofaríngea foi nove vezes mais comum entre crianças com microcefalia relacionada ao *Zika* (79,3%) do que no grupo normocefálico (8,5%). Os sintomas primários incluem tosse e engasgo durante a alimentação, com aproximadamente 20% das crianças com microcefalia necessitando de uma via alternativa de alimentação (como sonda nasogástrica ou gastrostomia) aos 2 anos de idade. O grupo microcefálico também apresentou maior frequência de hospitalização (41,4%) nos últimos 6 meses em comparação com o grupo normocefálico (16,2%). À vista disso, a disfagia é atualmente reconhecida como parte da SCZ e está ligada à gravidade do espectro (Martelli CMT et al, 2024). Tais sintomas

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

estão presentes na história clínica do presente relato, tendo em vista que aos 9 anos e 4 meses aceitava tão somente a dieta baseada em alimentos liquidificados.

Ademais, segundo Martelli CMT et al (2024), o comprometimento motor grave é frequentemente observado em crianças com SCZ grave. Uma revisão sistemática realizada até março de 2020 constatou que crianças com SCZ apresentam comprometimento motor grave e alta frequência de paralisia cerebral espástica nos primeiros 2 anos de vida.

Um estudo que incluiu crianças com microcefalia relacionada ao *Zika* (n=59) mostrou que 81% dos casos (5–29 meses) desenvolveu comprometimento grave da função motora avaliado com base no Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (Martelli CMT et al, 2024).

Outro estudo abrangente que incluiu 75 crianças pré-escolares com microcefalia constatou que perfis neurológicos distintos estavam associados a desfechos funcionais ruins. Além disso, várias comorbidades, como pneumonia e infecções do trato urinário, foram altamente prevalentes entre aqueles com casos graves. O início precoce da epilepsia, a persistência dos reflexos primitivos e a distonia são indicativos de hiperexcitabilidade cortical. Condições neurológicas da bexiga também foram observadas durante o acompanhamento. Além disso, os casos com idade média de 40 meses que desenvolveram microcefalia relacionada ao *Zika* (coorte MERG-PC) apresentaram disfunções endócrinas, como puberdade precoce, pubarca, adrenaquia, hipotireoidismo, crescimento de baixa estatura e obesidade. A criptorquidia tem sido relatada na microcefalia grave relacionada ao *Zika*, justificando avaliação urogenital de rotina e intervenção cirúrgica (Martelli CMT et al, 2024). O paciente do referido caso apresentou história clínica

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO de luxação de quadril, pés tortos congênitos, artrogripose e fraturas, bem como criptorquidia corrigida cirurgicamente, corroborando com os achados da literatura.

Além disso, todas as crianças com síndrome congênita confirmada ou provável do vírus *Zika* devem ser submetidas à triagem neonatal com oximetria de pulso antes da alta hospitalar. Por outro lado, o ecocardiograma deve ser indicado de forma complementar naqueles com exame alterado, com sinais e sintomas sugestivos de achados cardíacos ou na presença de outros fatores de risco para cardiopatias congênitas. (RODRIGUES ARRAIS, et al, 2021).

No que se refere aos achados de imagem, estudo realizado por ARRAIS, N.M.R et al (2024), ao avaliar 72 crianças com mediana e média do perímetro cefálico ao nascer de 29,5 cm (variação, 23,0 a 35,0), observou que todas elas apresentavam microcefalia ao final do primeiro ano de vida. Ademais, os exames de imagem identificaram alterações no sistema nervoso central em 100% das crianças, com destaque para os distúrbios da proliferação e migração neuronal (lisencefalia, paquigiria, atrofia cerebral) em 89% dos pacientes; calcificações (extensas, densas e frequentemente localizadas na junção cortical subcortical); dilatação ventricular (89%) e alterações cerebelares em 28%, dentre outras alterações menores (15%).

Assim sendo, a microcefalia refletiu o grave processo fisiopatológico da infecção intraútero com neuroinflamação e apoptose de células neuronais, com expressão nos exames de neuroimagem. A distribuição das calcificações densas e grosseiras com localização córtico-subcortical e a microcefalia grave, apesar de não serem patognomônicas da SCZ, podem sugerir a infecção pelo vírus *Zika*. Dentro de um cenário

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

endêmico de arboviroses, é importante ficar atento a essas alterações, para investigação oportuna e diagnóstico da Síndrome Congênita do vírus *Zika* (ARRAIS, N.M.R et al, 2024).

Adicionalmente, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma das novas complicações e manifestações da infecção adquirida pelo ZIKV. Trata-se de um distúrbio neurológico sério e com risco de vida eventualmente resultando em insuficiência respiratória caracterizada por fraqueza muscular progressiva. O surto de ZIKV na Polinésia Francesa há quatro anos o adicionou aos vírus que podem desencadear SGB. A OMS estimou que poderia haver de 3 a 4 milhões de casos dessa infecção no ano seguinte, portanto, há uma probabilidade de centenas de casos de SGB. Desse modo, deve ser aplicado tratamento suficiente com imunoglobulina intravenosa para pacientes com SGB relacionada a infecção adquirida pelo ZIKV (Kazmi et al 2020).

Ademais, o aumento da verificação de uma infecção pelo ZIKV com base em resultados laboratoriais e prevalência de SGB foi relatado em 12 países. Em 2015, 1708 casos de SGB foram registrados no Brasil, indicando um aumento de 19% em relação ao ano anterior, já que 1439 casos de SGB foram relatados em 2014. À vista disso, 62% dos casos de SGB notificados no Brasil tinha história de sinais e sintomas associados a essa infecção viral. Na Colômbia, foram relatados 220 casos de SGB, em comparação aos 136 caso de El Salvador, incluindo 5 mortes no período de dezembro de 2015 a março de 2016 (Kazmi et al 2020).

Quanto ao diagnóstico, vários ensaios moleculares ou sorológicos foram aprovados pela *Food and Drug Administration* dos EUA para uso emergencial no diagnóstico de infecções por ZIKV. O teste de ácido nucleico mostrou boa especificidade em geral, mas altas variações na sensibilidade

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

do ensaio foram relatadas. Essa variabilidade pode ser o resultado de configurações experimentais complicadas, variabilidade genética em diferentes cepas de vírus ou janela de detecção estreita devido à baixa carga de viremia em pacientes infectados pelo ZIKV. Assim, em casos negativos para teste de ácido nucleico, ensaios complementares baseados em testes sorológicos, como o ELISA de captura de anticorpos IgM do Zika (MAC-ELISA) e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT), são necessários para validar os resultados. Esses testes secundários não são específicos devido à alta reatividade cruzada com outros flavivírus, complicando ainda mais a interpretação dos resultados dos testes. Há uma necessidade de desenvolver um teste de diagnóstico de *Zika* mais confiável para controle de surtos e melhoria no atendimento ao paciente (T.L. Yap, S.Y. Hong, et al, 2021).

Ademais, estudos já detectaram mudanças na dinâmica familiar de crianças com SCZ, principalmente na dinâmica materna. As mães tendem a reduzir significativamente sua participação no trabalho formal e a interromper sua educação devido à dedicação quase exclusiva ao cuidado do filho, o que, conseqüentemente, diminui a qualidade de vida materna e aumenta o risco de insegurança alimentar (Arrais, N.M.R. et al, 2022)

Essencialmente, conforme Santos-Pinto et al (2020), todas as mulheres grávidas infectadas com ZIKV devem ser encaminhadas para serviços pré-natais especializados de alto risco, e seus bebês devem ser acompanhados por equipes multi e interdisciplinares que podem identificar e auxiliar com problemas decorrentes da infecção. Até a presente data, não existe um consenso claro, acerca do limite de idade para

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

intervenção precoce em bebês em risco de deficiências. No entanto, as bases científicas argumentam em favor de abordagens iniciadas antes do nascimento à termo e dentro dos primeiros 3–6 meses de idade após o termo.

Com base no exposto e considerando que o cérebro em desenvolvimento é notavelmente propenso a mudanças plásticas induzidas por experiências precoces enriquecidas, lactentes com CZS devem ser monitorados e receber intervenções o mais rápido possível após o nascimento, preferencialmente antes dos 6 meses de idade. Idealmente, todas as crianças expostas ao ZIKV devem, ser, no mínimo, monitoradas durante o período neonatal, independentemente de as manifestações clínicas da CZS serem aparentes ao nascimento ou não, tendo em vista que manifestações tardias podem ocorrer. Portanto, as redes de vigilância ativa devem ser capazes de detectar esses casos e fornecer suporte especializado e assistência multicêntrica e multidisciplinar a fim de atender às necessidades dessas crianças e suas famílias.

Por fim, famílias com uma criança com CZS têm inúmeras dificuldades multidisciplinares, além de preocupações inerentes às responsabilidades e demandas futuras, com a consequente ansiedade mediante as incertezas sobre o desenvolvimento, futuro de seu filho e o estresse pela maior quantidade de cuidados que uma criança com CZS requer. Portanto, essas famílias necessitam, não apenas de apoio multiprofissional, mas, sobretudo, de suporte e amparo estatal e biopsicossocial. Neste contexto, torna-se relevante uma abordagem centrada na família a fim de otimizar a qualidade de vida das crianças afetadas e suas famílias (Santos-Pinto et al, 2020).

CONCLUSÕES

O presente artigo descreve um dos primeiros casos de microcefalia relacionado à infecção congênita pelo vírus *Zika* no Brasil e evidencia os inúmeros desafios enfrentados pelo paciente e pela sua família desde o nascimento. O acompanhamento médico demonstrou a relevância do suporte multidisciplinar, com necessidade de acompanhamento com diversos profissionais como pediatra, neuropediatra, ortopedista, nutricionista, fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais, dentre outros. Ademais, a epidemia do vírus *Zika* no Brasil, apresentou um forte impacto na saúde pública, evidenciando a complexidade e inúmeras necessidades do sistema de saúde público e privado para o manejo adequado de crianças portadoras da Síndrome Congênita do Vírus *Zika*.

Diante do exposto, a presente relato de caso destaca a relevância de uma vigilância epidemiológica ativa, a necessidade de políticas de saúde eficientes voltadas, notadamente, aos pacientes acometidos pela epidemia do vírus *Zika*, bem como às suas famílias, bem como de investimentos em pesquisas científicas e técnicas eficientes em minimizar as complicações secundárias a fim de melhorar a morbimortalidade e a qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, P.Y.M, et al. **Manifestações oculares em crianças com síndrome congênita do vírus zika**. Rev Med UFC, 2020.
- ARRAIS, N.M.R et al. **Alterações nos exames de imagem do sistema nervoso central em pacientes com síndrome congênita do vírus zika**.

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO

Anais do Congresso Interprofissional Norterriograndense de Pediatria e Encontro de Residentes, Ligas Acadêmicas e Áreas de Atuação, 2024.

Arrais, N.M.R.; Maia, C.R.S.; de Amorim Rodrigues, N.A.; Moreira, R.S.; de Almeida, V.A.; Pereira, S.A.; de Moraes Pinto, M.I. **Factors Associated with Behavioral Disorders in Children with Congenital Zika Syndrome and Their Families—A Cross-Sectional Study**. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 9554.

COÊLHO BP et al. **Atenção primária no contexto da epidemia zika e da síndrome congênita da zika em Pernambuco, Brasil: contexto, vínculo e cuidado**. Ciência & Saúde Coletiva, 2022.

COSTA RP, Lamy ZC, Oliveira PS, Carvalho RH, Pereira UM, Guimarães CN, et al. **Síndrome congênita pelo vírus zika: análise das redes de apoio de pais**. Acta Paul Enferm. 2022;35:eAPE02912.

E.B. Sequerra, et al. **Association between brain morphology and electrophysiological features in Congenital Zika Virus Syndrome: A cross-sectional, observational study**. EClinicalMedicine 00 (2020) 100508.

FALCÃO NETO, P.A.O. ET AL. **Análise espacial da taxa de detecção de casos suspeitos de síndrome congênita pelo vírus Zika, Maranhão, 2015 a 2018**. REV BRAS EPIDEMIOL 2022; 25: E220002.

JUNQUEIRA CCS, Collet N, Vaz EMC, Bezerra ICS, Reichert APS. **“A luta é nossa”: vivência de cuidadoras de crianças com síndrome congênita do Zika**. Interface (Botucatu). 2022; 26 (Supl. 1): e210451

MARCELINO B.M.L., et al. **Zika virus infection histories in brain development**. Disease Models & Mechanisms (2023) 16, dmm050005.

MARTELLI CMT et al. **Clinical spectrum of congenital Zika virus infection in Brazil: Update and issues for research development**. Rev Soc Bras Med Trop, Vol.:57, (e00301-2024), 2024.

KAZMI et al. **A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics**. J of Biol Res-Thessaloniki, 2020.

Rocha YRR, Costa JRC, Costa PA, et al. **Radiological Characterization of Cerebral Phenotype in Newborn Microcephaly Cases from 2015 Outbreak in Brazil**. PloSCurr. 2016;8.

doi:10.1371/currents.outbreaks.e854dbf51b8075431a05b39042c00244

RODRIGUES ARRAIS, et al. **Congenital heart disease in Zika virus congenital syndrome: How and when to investigate**. Acta Paediatrica, 2021;00:1–3.

SANTOS-PINTO et al. **Health demands and care of children with congenital Zika syndrome and their mothers in a Brazilian state**. BMC Public Health (2020) 20:762

RETROSPECTIVA DA SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA - 10 ANOS DO
INÍCIO DA EPIDEMIA NO BRASIL - RELATO DE UM CASO
T.L. Yap, S.Y. Hong, et al. **Engineered NS1 for Sensitive, Specific Zika
Virus Diagnosis from Patient Serology.** Emerging Infectious
Diseases, Vol. 27, No. 5, May 2021.



MEDICINA - Saúde básica

CAPÍTULO 3

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

VIRGÍNIO, Giulia Matias ¹

NUNES, Manuella Morais ¹

QUEIROGA, Pedro Barros Wanderley ¹

BERNARDINO, Virgínia Guadalupe Costa ¹

SARMENTO, Dmitry José de Santana ²

¹ Graduandos do curso de Medicina, Unifacisa; ² Orientador/professor da UEPB.
dmitry_sarmiento@hotmail.com

RESUMO: Este artigo revisa e analisa os benefícios do exercício aeróbico e do treinamento de força na prevenção e no controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS). A hipertensão, caracterizada por níveis persistentemente elevados de pressão arterial, está associada a um risco significativamente aumentado de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, representando um dos maiores desafios de saúde pública global. Fatores como sedentarismo, obesidade, consumo excessivo de sódio, tabagismo e estresse desempenham papel crucial na progressão dessa condição. A prática regular de exercícios físicos é amplamente reconhecida como uma intervenção não farmacológica eficaz no manejo da hipertensão. Evidências científicas apontam que atividades aeróbicas, como caminhada rápida, podem reduzir, em média, 10 mmHg da pressão arterial sistólica e 20 mmHg da diastólica em indivíduos hipertensos. Além disso, exercícios de força, incluindo o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), contribuem para o aumento da força muscular, controle do peso corporal e melhoria global da saúde cardiovascular. O artigo também explora os mecanismos fisiológicos subjacentes a

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

esses benefícios, como a melhora da função endotelial, aumento da sensibilidade à insulina e redução da resistência vascular periférica. Por fim, são discutidas as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a prática de atividade física, com ênfase nas modalidades que promovem melhorias na qualidade de vida de indivíduos hipertensos e normotensos. **Palavras-chave:** Exercício físico. Pressão arterial. Hipertensão. Estilo de Vida. Sedentarismo.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma condição clínica que predispõe ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e é caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial (PA). De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, 2024), a hipertensão é definida por valores de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg, aferidos por meio de técnica adequada.

Entre 1990 e 2019, o número de pessoas diagnosticadas com hipertensão arterial dobrou, alcançando aproximadamente 1,3 bilhão de indivíduos em nível global. De forma preocupante, cerca de metade dessas pessoas desconhece sua condição. Além disso, estima-se que 4 em cada 5 indivíduos hipertensos não tenham acesso regular a serviços de saúde e tratamentos adequados (“Relatório lançado pela OMS detalha o impacto devastador da hipertensão e as formas de combatê-la - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde”, 2023) Apesar da ampla disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos, o controle efetivo da PA ainda é desafiador, principalmente devido à baixa adesão ao tratamento, abandono

ou uso inadequado dos medicamentos, o que compromete significativamente os resultados clínicos.

Os impactos clínicos da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de longa duração são extensos, uma vez que a doença constitui uma das principais comorbidades associadas a danos em múltiplos órgãos e sistemas. A HAS está fortemente relacionada a condições graves, como doenças cerebrovasculares, renais e cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca (Hijazi *et al.*, 2019; Mateusz Siedlinski *et al.*, 2023; Cheung *et al.*, 2021). As DCV, definidas por alterações patológicas que afetam o coração e os vasos sanguíneos (Gomes, 2021), representam a principal causa de mortalidade global.

Diante da gravidade das complicações associadas à HAS, a identificação e o controle de fatores de risco são essenciais para a prevenção de seus impactos sobre a saúde. Entre os fatores modificáveis mais relevantes, destacam-se o sedentarismo, o sobrepeso e a obesidade, todos reconhecidos como precursores importantes da hipertensão (Barroso *et al.*, 2021).

A prática regular de atividade física está diretamente associada à manutenção de um funcionamento adequado do organismo e à melhora da qualidade de vida em diferentes faixas etárias. Por outro lado, a inatividade física contribui para o aumento do sobrepeso e da obesidade, fatores relacionados à maior resistência vascular periférica e, conseqüentemente, à elevação da pressão arterial (Amorim *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a atividade física exerce um papel central tanto na prevenção quanto no tratamento da hipertensão arterial. Seus benefícios incluem a redução da gordura visceral, o controle dos níveis pressóricos e a melhora da capacidade

cognitiva, contribuindo para a proteção contra doenças cardiovasculares. Esses efeitos positivos são especialmente evidentes em estudos comparativos entre indivíduos sedentários e fisicamente ativos (Vieira *et al.*, 2024).

Diante do exposto, o presente artigo tem como objetivo principal revisar os efeitos do exercício aeróbico e do treinamento de força na prevenção, no controle e no manejo da hipertensão arterial sistêmica. Além disso, discute o exercício físico como uma intervenção não farmacológica e preventiva, explora os mecanismos fisiológicos envolvidos nos benefícios proporcionados pela prática regular de atividade física e apresenta as recomendações gerais da Organização Mundial da Saúde (2020), incluindo atualizações sobre a definição de PA elevada, a fisiopatologia da hipertensão e os benefícios específicos de diferentes modalidades de exercício.

MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo consistiu em uma revisão de literatura. As buscas dos artigos foram realizadas em bases de dados eletrônicas relevantes para a área de saúde e ciências do exercício, incluindo PubMed, Google Acadêmico, SciELO e Elsevier. Para a identificação dos estudos, foram utilizadas as palavras-chaves: "Exercício Físico", "Hipertensão", "Pressão Arterial" e "Estilo de Vida Sedentário", combinadas com operadores booleanos para refinar os resultados.

Os critérios de inclusão foram definidos considerando:

1. Publicações entre os anos de 2019 e 2024;
2. Relevância direta ao tema;
3. Tipos de estudo, priorizando ensaios clínicos, estudos observacionais e meta-análises;

4. Idiomas inglês e português.

Foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios estabelecidos, como revisões narrativas, estudos de caso isolados e publicações anteriores a 2019. A revisão dos dados focou em resultados atualizados e relevantes, que pudessem contribuir significativamente para a discussão dos efeitos do exercício físico aeróbico e de força na hipertensão arterial sistêmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia da HAS

A HAS, de acordo com os dados mais recentes disponíveis, apresentou no Brasil uma taxa de mortalidade de 18,7 óbitos a cada 100 mil habitantes no ano de 2021. Além disso, a frequência de adultos com 18 anos ou mais que relataram diagnóstico médico de hipertensão arterial foi de 26,3% em 2021, representando um aumento em relação aos 24,3% registrados em 2011 (Ministério da Saúde, 2021).

Em síntese, a HAS é uma condição de alta prevalência no Brasil, com taxas de mortalidade e diagnóstico em ascensão nos últimos anos. A adoção de medidas preventivas, aliada ao acesso adequado ao diagnóstico precoce e ao tratamento contínuo, é fundamental para o controle da doença e para a redução de suas complicações.

Paralelamente, nos últimos anos houve a introdução de uma nova categoria de classificação da pressão arterial, denominada "**PA elevada**", definida por níveis de PAS em consultório entre 120 e 139 mmHg e/ou PAD entre 70 e 89 mmHg (McEvoy *et al.*, 2024). Essa nova categoria reforça a importância da vigilância contínua, uma vez que mesmo níveis

intermediários de pressão arterial já estão associados a riscos cardiovasculares aumentados e desempenham papel relevante na progressão da hipertensão arterial. Essa relação será aprofundada no tópico específico sobre a fisiopatologia dessa condição crônica.

Fisiopatologia da HAS

Fisiologicamente, a PA é mantida em níveis adequados por meio de um equilíbrio fino entre mecanismos que promovem sua elevação e sistemas regulatórios responsáveis por estabilizá-la, garantindo a homeostase corporal. Entre esses mecanismos, destaca-se o balanço entre vasodilatadores e vasoconstritores, considerado um dos principais fatores para a regulação hemodinâmica. No entanto, esse equilíbrio é frágil e pode ser alterado por fatores ambientais, genéticos, endócrinos, humorais, hemodinâmicos e neurais (Franco *et al.*, 2022).

Quando esse equilíbrio é rompido, pode ocorrer o desenvolvimento da **hipertensão essencial (HE)**, uma condição multifatorial que corresponde a cerca de 95% dos casos de hipertensão. Essa forma de hipertensão é caracterizada pelo aumento persistente da PAS ≥ 140 mmHg e/ou da PAD ≥ 90 mmHg, sendo resultante da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Apesar dos avanços no entendimento da doença, as vias mecanistas responsáveis pelo seu desenvolvimento ainda não são completamente esclarecidas. No entanto, sabe-se que a exposição crônica ao estresse oxidativo, a inflamação de baixo grau e as alterações na homeostase vascular desempenham

papel central, contribuindo para remodelações estruturais e funcionais no sistema vascular (Franco *et al.*, 2022).

Um fator-chave na fisiopatologia da HE é o **desbalanço entre vasodilatadores e vasoconstritores**, que resulta em disfunção endotelial com liberação exacerbada de substâncias vasoconstritoras. Quando esse estado se mantém de forma prolongada, o comprometimento endotelial progressivo pode causar lesões microestruturais e, posteriormente, macroestruturais, impactando diretamente a função vascular e levando a complicações sistêmicas em estágios mais avançados da doença (Franco *et al.*, 2022).

Além da disfunção endotelial, o **enrijecimento da parede arterial** é outro fator relevante na etiopatogenia da hipertensão. Esse processo é considerado uma resposta adaptativa do tecido vascular ao estresse crônico, frequentemente relacionado à dislipidemia, ao envelhecimento e à própria elevação persistente da PA. Com o tempo, o aumento da rigidez arterial compromete a capacidade de amortecimento das artérias elásticas e contribui para a isquemia microvascular, prejudicando o aporte sanguíneo adequado aos órgãos-alvo (Franco *et al.*, 2022).

As consequências da HAS para a saúde são extensas e progressivas. Nesse sentido, as **Diretrizes de 2024**, publicadas no *European Heart Journal*, destacam que o risco cardiovascular não está associado apenas à presença de hipertensão ou normotensão, mas sim à **exposição cumulativa e contínua à pressão arterial ao longo da vida**. De acordo com Arvanitis *et al.* (2021), existe uma relação contínua e log-linear entre os níveis pressóricos e o risco de eventos cardiovasculares adversos, ou seja, quanto maior a pressão arterial, maior o risco cardiovascular.

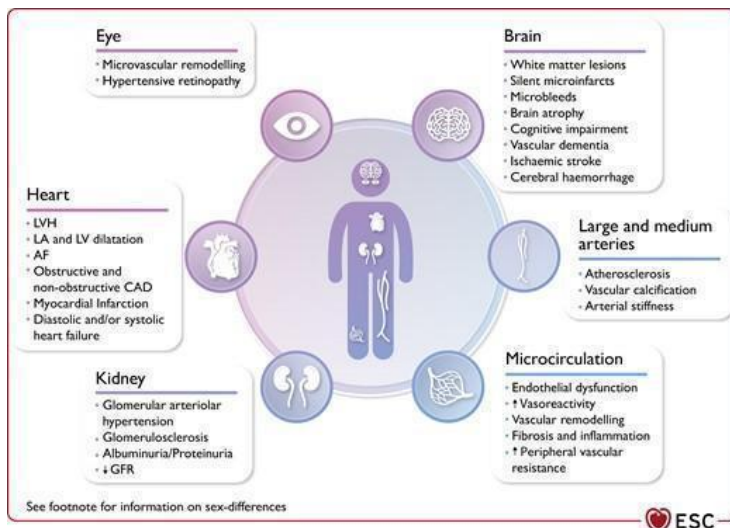
IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Ensaio clínico randomizado reforça essas evidências, demonstrando que a **redução da pressão arterial**, mesmo dentro de faixas consideradas apenas elevadas, é capaz de reduzir significativamente o risco de doenças cardiovasculares (McEvoy *et al.*, 2024).

Adicionalmente, o conceito de **dano ao órgão-alvo mediado pela hipertensão** descreve as complicações decorrentes da HAS que elevam substancialmente o risco de eventos clínicos subsequentes (McEvoy *et al.*, 2024). Importante destacar que essas complicações apresentam **diferenças entre os sexos**. Por exemplo, a hipertrofia ventricular esquerda e a dilatação atrial esquerda são mais frequentes em mulheres, evidenciando a influência de fatores biológicos e hormonais nas manifestações e na evolução da hipertensão arterial sistêmica (McEvoy *et al.*, 2024).

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Figura 1. Pressão arterial e hipertensão persistentemente elevadas levam a danos nos órgãos e doenças cardiovasculares mediados pela hipertensão.



Fonte: JOHN WILLIAM MCEVOY *et al.*, 2024.

Diagnóstico e rastreio da HAS

A hipertensão arterial é, na maioria dos casos, uma condição **assintomática**, o que reforça a importância de estratégias eficazes para seu rastreamento e diagnóstico precoce. Entre essas estratégias, destacam-se a **triagem sistemática** e a **triagem oportunista**. Na triagem sistemática, os indivíduos são convidados a aferir a PA em serviços de saúde, mesmo sem sintomas aparentes. Já na triagem oportunista, a aferição da PA ocorre durante consultas de rotina

ou durante a busca por atendimento para outras condições de saúde (McEvoy *et al.*, 2024).

Uma alternativa inovadora para o rastreamento é a **Medida Desacompanhada da Pressão Arterial (MDPAC)**, técnica introduzida no estudo **Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)**. Nesse protocolo, os pacientes permanecem por 5 minutos em uma sala silenciosa, sem interferência de profissionais de saúde. Em seguida, um aparelho automático realiza **três aferições consecutivas**, com intervalos de 1 minuto entre cada medida (Stopa *et al.*, 2021). Essa abordagem tem como objetivo principal minimizar a influência de fatores externos e de erros associados às medições tradicionais realizadas em consultório. Os resultados obtidos com a MDPAC demonstraram valores semelhantes — ou até inferiores — aos observados por meio da **Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)** e da **Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA)**, o que contribuiu para descartar a chamada **hipertensão do jaleco branco** (SBC, 2020).

Evidências atuais apontam a eficácia dessas diferentes modalidades de aferição no diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica, sendo fundamentais para minimizar os riscos futuros de DCV.

Além das técnicas tradicionais, o avanço tecnológico proporcionou o desenvolvimento de **métodos automatizados inovadores**, como a técnica de **Fotopletismografia (PPG)**. Essa tecnologia óptica utiliza luz infravermelha para penetrar o tecido cutâneo e refletir o fluxo sanguíneo subjacente. Como a luz é mais absorvida pelo sangue do que por outros tecidos, variações no volume sanguíneo resultam em alterações detectáveis na intensidade da luz refletida. Essa tecnologia já é amplamente utilizada para aferir **saturação de oxigênio** e,

mais recentemente, tem sido aplicada na estimativa de **pressão arterial** e **débito cardíaco** (Andriekuté *et al.*, 2023).

Dispositivos de uso cotidiano, como **smartphones**, **smartwatches** e **pulseiras inteligentes**, já incorporam essa tecnologia, oferecendo uma alternativa não convencional para o rastreamento da pressão arterial elevada ou da hipertensão. No entanto, as **evidências atuais** ainda são limitadas, e mais estudos são necessários para validar a confiabilidade e a acurácia desses dispositivos como ferramentas diagnósticas.

Para a **confirmação diagnóstica da HAS**, as diretrizes recomendam a utilização preferencial de **medidas realizadas fora do ambiente clínico**, como a MAPA e a MRPA. Esse cuidado é essencial para descartar **hipertensão do jaleco branco**, em que a PA se eleva apenas no consultório, e **hipertensão mascarada**, em que a PA é normal no consultório, mas elevada em ambiente domiciliar (McEvoy *et al.*, 2024).

Dada a forte associação entre HAS e DCV, é fundamental também a utilização de **modelos de estimativa de risco cardiovascular** a longo prazo, como forma de qualificar o cuidado e orientar intervenções preventivas. Entre os modelos de destaque, está o **SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2)**, desenvolvido com base em dados individuais de **45 coortes prospectivas**, envolvendo 677.684 participantes de 13 países. Esse modelo fornece estimativas confiáveis de risco cardiovascular específico para diferentes faixas etárias e para ambos os sexos, abrangendo **eventos cardiovasculares fatais e não fatais** (Hageman *et al.*, 2021).

O **SCORE2** é recomendado para indivíduos entre **40 e 69 anos**. Para a população **com 70 anos ou mais**, foi desenvolvido um modelo específico, o **SCORE2-OP (Older Persons)**, adaptado para melhor estimar o risco cardiovascular em idosos (Hageman *et al.*, 2021).

Atividade física, estilo de vida e HAS

O sedentarismo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definido como a ausência de regularidade na prática de atividades físicas. Considera-se sedentário o indivíduo que não realiza ao menos **150 minutos semanais** de atividades físicas ou, alternativamente, **30 minutos diários em 5 dias da semana** (Alves, [s.d.]).

A OMS (2020) recomenda que adultos entre **18 e 64 anos** pratiquem de **150 a 300 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada** ou **75 a 150 minutos de atividade aeróbica vigorosa** por semana — podendo combinar ambos os formatos. Adicionalmente, a incorporação de **exercícios de fortalecimento muscular** em, pelo menos, **dois dias da semana** contribui para benefícios adicionais à saúde. Quanto maior o volume e a regularidade da prática de exercícios, melhores os desfechos para a saúde geral e cardiovascular (World Health Organization, 2020).

Para **idosos** (65 anos ou mais), as mesmas recomendações são mantidas, acrescidas de **atividades multicomponentes** (fortalecimento muscular e equilíbrio funcional), realizadas pelo menos **três vezes por semana**, visando à preservação da funcionalidade e prevenção de quedas (World Health Organization, 2020).

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

No caso de indivíduos com **doenças crônicas**, como a **HAS**, as orientações permanecem similares: **150 a 300 minutos semanais de atividades aeróbicas moderadas**, ou **75 a 150 minutos de exercícios aeróbicos vigorosos**, além de **fortalecimento muscular em dois dias da semana** e atividades multicomponentes em pelo menos **três momentos semanais** para benefícios adicionais (World Health Organization, 2020).

Para **crianças e adolescentes** (5 a 17 anos), a prática regular de **pelo menos 60 minutos diários de atividades físicas moderadas a vigorosas** é recomendada. As principais vantagens incluem melhora da aptidão física, saúde cardiometabólica (controle da PA, dislipidemia e glicemia), saúde óssea, função cognitiva, saúde mental e redução da adiposidade.

Cenário brasileiro

No Brasil, segundo o **Vigitel Brasil 2023**, a prevalência de adultos que atingem **pelo menos 150 minutos semanais de atividade física** é de apenas **40,6%**, variando entre 36,9% em São Paulo e 53,3% em Vitória. Homens são mais ativos (45,8%) do que mulheres.

Quando analisada a atividade física no deslocamento (caminhada ou bicicleta), apenas **12%** da população atingiu o mínimo recomendado, com grandes variações regionais — de **7,1%** em Goiânia a **17,3%** em Belém. Além disso, **37%** dos entrevistados não atingem o nível adequado de atividade física, especialmente mulheres, e **13,1%** são classificados como fisicamente inativos, com uma leve predominância entre os homens (“Vigitel Brasil 2023”, [s.d.]).

Impacto econômico

Diante da alta prevalência de sedentarismo e suas repercussões para a HAS e outras doenças crônicas, intervenções de promoção de atividade física são imprescindíveis para reduzir a carga de morbimortalidade e os custos financeiros. Estima-se que a hipertensão arterial gere um custo de cerca de **R\$ 2 bilhões por ano** para Sistema Único de Saúde (SUS) (NILSON et al., 2020).

Estilo de vida e fatores de risco

A análise do **estilo de vida** e dos **fatores de risco** associados à HAS é essencial para embasar estratégias preventivas e terapêuticas.

Os fatores de risco podem ser divididos em:

- **Não modificáveis:** genética, idade, sexo e etnia (Barroso et al., 2021).
- **Modificáveis:** tabagismo, consumo excessivo de sódio e álcool, sedentarismo, sobrepeso e obesidade (Barroso et al., 2021).

Fatores não modificáveis

A genética influencia a susceptibilidade à HAS, porém, devido à miscigenação da população brasileira e à limitada compreensão das variantes genéticas associadas, sua exata contribuição permanece incerta (Barroso et al., 2021). A hipertensão sensível ao sal, por exemplo, foi associada a **18**

genes específicos, presentes em cerca de **50%** dos pacientes com hipertensão primária (Manosroi; Williams, 2019).

O envelhecimento também exerce papel central no desenvolvimento da HAS, devido à perda progressiva da complacência arterial e ao enrijecimento vascular (Barroso *et al.*, 2021). Dados do estudo **ELSA-Brasil** reforçam essa associação, demonstrando maior prevalência de HAS com o avançar da idade (Chor *et al.*, 2015).

Quanto ao **sexo**, a pressão arterial elevada é mais comum em **homens jovens**, porém, após os **60 anos**, a prevalência torna-se maior entre as mulheres devido a fatores hormonais e metabólicos (Barroso *et al.*, 2021).

A **etnia** também é relevante, sendo a população negra frequentemente mais acometida, reflexo de desigualdades estruturais e racismo sistêmico. Um estudo em **150 bairros da Carolina do Norte** demonstrou maior prevalência de HAS nas áreas com maiores indicadores de racismo estrutural (Mohottige *et al.*, 2023).

Fatores modificáveis

Os fatores de risco modificáveis incluem comportamentos e hábitos passíveis de mudança, sendo alvos principais de intervenções preventivas e terapêuticas:

- **Tabagismo:** É o fator de risco mais impactante para DCV. O cigarro eleva a pressão arterial e a frequência cardíaca e sua cessação reduz significativamente o risco cardiovascular (McEvoy *et al.*, 2024).
- **Consumo excessivo de sódio:** A ingestão média de sal no Brasil é de **9,3 g/dia** — superior ao recomendado (Mill *et al.*, 2019). O excesso de sódio está diretamente

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

associado ao aumento da pressão arterial (McEvoy *et al.*, 2024).

- **Consumo de álcool:** Ingestão superior a **30g/dia (cerca de 6 doses)** eleva significativamente o risco de HAS (Barroso *et al.*, 2021). Entre 2013 e 2019, o consumo de álcool aumentou no Brasil (Gonçalves; Stopa; Silva, 2023), reforçando a importância de políticas de controle.
- **Sobrepeso e obesidade:** O excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) apresenta relação quase linear com níveis pressóricos elevados (Précoma *et al.*, 2019). Perder cerca de **13% do peso corporal** pode reduzir em **22% o risco de HAS** (Haase *et al.*, 2021). A obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) também está fortemente associada à hipertensão incidente (Précoma *et al.*, 2019).
- **Sedentarismo:** A inatividade física está diretamente ligada ao aumento da pressão arterial e ao risco de desenvolvimento de HAS (Précoma *et al.*, 2019). A prática regular de atividade física é uma estratégia eficaz para reduzir esse risco (World Health Organization, 2020).

Estilo de vida ativo como pilar central

Diante da relevância dos fatores modificáveis, a **adoção de um estilo de vida saudável**, com ênfase em atividade física regular, alimentação equilibrada e cessação do tabagismo e do consumo excessivo de álcool, representa uma estratégia essencial tanto para a **prevenção** quanto para o **manejo** da hipertensão arterial.

A prática regular de exercícios físicos, em particular, representa um pilar central. Além de combater diretamente o

sedentarismo, o exercício físico contribui para a **redução do peso corporal**, melhora da **função endotelial**, **controle do estresse e regulação neuro-hormonal**, todos mecanismos fundamentais no controle da pressão arterial e na prevenção de complicações cardiovasculares.

Impacto do exercício aeróbico e de força na HAS

Atualmente, a prática regular de exercícios físicos é reconhecida não apenas como ferramenta preventiva contra DCV, mas também como parte integrante das intervenções multidisciplinares em programas de reabilitação cardíaca, contemplando pacientes pós-infarto e indivíduos com insuficiência cardíaca (Vargas; Cahuê; Gomes, 2021). Em adultos acometidos por doenças crônicas, como a HAS, a atividade física é capaz de reduzir a mortalidade por doenças cardiovasculares, frear a progressão da HAS e melhorar tanto a função física quanto a qualidade de vida relacionada à saúde (World Health Organization, 2020).

O sedentarismo, por sua vez, contribui para a formação e acúmulo de placas ateroscleróticas, especialmente de LDL (lipoproteína de baixa densidade), comprometendo a função vascular e favorecendo o enrijecimento das paredes arteriais. Esse quadro prejudica a vasodilatação e aumenta a sobrecarga cardiovascular, exigindo maior esforço contrátil do coração para vencer a resistência vascular periférica. Em contrapartida, a prática regular de exercícios melhora a função endotelial arterial, promovendo maior tensão de cisalhamento na parede vascular, o que estimula a produção de óxido nítrico (NO), favorecendo a vasodilatação e a adaptação dos vasos frente à

elevação da pressão arterial (Pedralli *et al.*, 2020; Vargas; Cahuê; Gomes, 2021).

A caminhada, por sua simplicidade e acessibilidade, destaca-se como uma excelente forma de exercício aeróbico, podendo ser realizada diariamente em intensidade moderada ou intensa, com eficácia comprovada na redução de riscos cardiovasculares e metabólicos. Além de dispensar equipamentos e ser de fácil execução, a caminhada apresenta baixo risco de lesões, o que facilita a adesão, especialmente entre adultos de meia-idade e idosos (Zhao; Wang, 2021).

De acordo com a OMS (2020), recomenda-se que adultos busquem atingir uma média de 10.000 passos diários, o que está associado à melhora da saúde cardiovascular e à manutenção de uma boa qualidade de vida. Estudos apontam que caminhadas rápidas e regulares podem reduzir significativamente a PA em pacientes hipertensos, com reduções médias de aproximadamente 10 mmHg na PAS e 20 mmHg na PAD. Esses efeitos são explicados pela capacidade dos exercícios aeróbicos de modular a excitabilidade do sistema nervoso simpático, regular hormônios relacionados à circulação, otimizar a resistência vascular periférica e favorecer a remoção de colesterol e metabólitos do organismo. Além disso, a prática contínua de caminhadas rápidas contribui para a diminuição da frequência cardíaca de repouso, prolongando o período diastólico e aumentando o fluxo sanguíneo periférico, o que favorece a redução da pressão arterial diastólica e promove adaptações funcionais e orgânicas em órgãos-alvo como coração, rins, cérebro e retina (Zhao; Wang, 2021).

A caminhada rápida também contribui para o controle do peso corporal, da circunferência abdominal e da relação cintura-quadril, fatores relevantes considerando que o sobrepeso e a

obesidade são preditores de doenças cardiovasculares e fatores de risco para HAS. Além disso, a prática regular de exercícios aeróbicos está associada à redução da glicemia e dos níveis de lipídios sanguíneos, o que reduz o risco de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e dislipidemia, além de colaborar para o controle do colesterol total e do LDL (Zhao; Wang, 2021).

O acúmulo excessivo de gordura corporal, especialmente em indivíduos mais velhos, também está relacionado à piora da função endotelial e da vasculatura periférica, reforçando a importância da prática regular de atividade física em todas as faixas etárias, incluindo idosos (Ferrari; Martins, 2020). Pesquisas indicam que a caminhada regular, além de melhorar parâmetros cardiorrespiratórios, pode melhorar a capacidade anaeróbica de indivíduos sedentários, influenciando positivamente sua saúde geral. Em estudos com grupos de caminhada, observou-se melhora no débito cardíaco (DC) e no volume sistólico (VS), evidenciando a capacidade da caminhada de otimizar a distribuição de oxigênio e nutrientes e a remoção de metabólitos, promovendo melhora da função cardíaca (Wang *et al.*, 2022).

Além do exercício aeróbico contínuo, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) surge como uma alternativa atrativa, destacando-se por sua eficiência em promover benefícios cardiorrespiratórios e metabólicos em menor tempo de execução, fator que favorece maior adesão, especialmente entre indivíduos com rotina limitada ou baixa motivação. O HIIT demonstrou impacto positivo na remodelação vascular e na função endotelial, especialmente na expressão de NO pela síntese endotelial, além de melhorar a aptidão cardiorrespiratória, um importante marcador

prognóstico para doenças cardiovasculares. A redução da aptidão cardiorrespiratória, frequentemente observada em indivíduos sedentários, está associada a maior risco de mortalidade em comparação aos fisicamente ativos (Ferrari; Martins, 2020).

Nesse sentido, realizar seis semanas de HIIT, três vezes semanais, resultou em melhorias significativas na aptidão cardiorrespiratória e na PAS, com melhora da vasodilatação e indução da angiogênese. Foi observado, ainda, aumento do volume de oxigênio circulante e melhora da tolerância ao exercício, evidenciando a eficácia e segurança do HIIT para a promoção da saúde (Ferrari; Martins, 2020).

Além do exercício aeróbico, o treinamento de resistência (ou musculação) também apresenta benefícios expressivos no controle da pressão arterial sistêmica, especialmente quando envolve grandes grupos musculares e utiliza cargas progressivas (Vargas; Cahuê; Gomes, 2021). Observa-se que o treinamento de força, quando realizado de forma aguda e supervisionada, não representa risco de elevação excessiva da PA ou da frequência cardíaca (FC) em indivíduos hipertensos, demonstrando-se seguro e eficaz para essa população quando monitorado por profissionais capacitados.

Tanto o exercício aeróbico quanto o treinamento de resistência apresentam efeitos positivos e complementares sobre a função endotelial e a adaptação vascular, reforçando o papel central da prática regular de atividade física no controle da hipertensão arterial e na redução de riscos cardiovasculares (Pedralli *et al.*, 2020). Em indivíduos normotensos ou com hipertensão leve, o treinamento de força pode gerar reduções mais expressivas na PAS e na PAD em comparação ao exercício aeróbico, especialmente quando avaliados 30 a 60

minutos após a sessão de treino. Essa resposta hipotensora contribui diretamente para a redução do risco de eventos cardiovasculares relacionados à HAS, favorecendo a manutenção da saúde e da qualidade de vida (Vargas; Cahuê; Gomes, 2021).

CONCLUSÕES

Os resultados da presente revisão indicam que a prática regular de exercícios físicos promove benefícios significativos na prevenção, controle e tratamento da HAS. As evidências coletadas demonstram que diferentes modalidades de exercício, como caminhadas, HIIT, exercícios de força e atividades aeróbicas de intensidade moderada, contribuem diretamente para a regulação da PA e para a redução do risco cardiovascular.

Essas práticas físicas exercem efeitos positivos sobre a função endotelial, estimulando a produção de NO e favorecendo a vasodilatação, além de reduzir a resistência vascular periférica — mecanismos essenciais para a diminuição e controle dos níveis pressóricos.

Além disso, as recomendações da OMS e os dados epidemiológicos obtidos pelo Vigitel Brasil 2023 permitiram comparar os hábitos de atividade física da população brasileira com o estilo de vida ideal proposto pela organização. Essa análise evidencia a importância de implementar e ampliar políticas públicas voltadas à promoção da atividade física regular, com o objetivo de mitigar os impactos sociais, econômicos e clínicos associados à HAS e suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIM, J. S. *et al.* Hipertensão Arterial Sistêmica: Uma revisão da literatura atual. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 2549–2563, 2024.
- ARVANITIS, M. *et al.* Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses of the Association Between Diastolic Blood Pressure and Cardiovascular Events. **Circulation**, v. 143, n. 9, p. 895–906, 2 mar. 2021.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 25 mar. 2021.
- BONOTTO, G. M.; MENDOZA-SASSI, R. A.; SUSIN, L. R. O. Conhecimento dos fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular entre mulheres e seus fatores associados: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 293–302, jan. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. “**Divirta-se sendo ativo!**”: **06/4 – Dia Mundial da Atividade Física**. Brasília, DF, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Taxa de mortalidade por hipertensão arterial atinge maior valor dos últimos dez anos**. Brasília, DF, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.
- CHEUNG, A. K. *et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 99, n. 3, p. S1–S87, 1 mar. 2021.
- CHOR, D. *et al.* Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 23 jun. 2015.
- FERRARI, F.; MARTINS, V. M. Exercício Intervalado de Alta Intensidade versus Exercício Contínuo: Há Diferença na Magnitude de Redução da Pressão Arterial? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 1, p. 15–16, jul. 2020.
- FRANCO, C. *et al.* Essential Hypertension and Oxidative Stress: Novel Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 14489, 21 nov. 2022.
- FREITAS, Mariana Gonçalves de; STOPA, *et al.*, Consumo de bebidas alcoólicas no Brasil: estimativa de razões de prevalências – 2013 e 2019. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 57, n. 1, p. 17, 2023.

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

- GOMES, C. S. et al. Factors associated with cardiovascular disease in the Brazilian adult population: National Health Survey, 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210013, 10 dez. 2021.
- HAASE, C. L. et al. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 6, p.1249–1258, 3 mar. 2021.
- HAGEMAN, S. et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. **European Heart Journal**, v. 42, n. 25, p. 2439–2454, 13 jun. 2021.
- HANSEN, H. et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 29, n. 1, 24 mar. 2021.
- HIJAZI, Z. et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 2, 22 jan. 2019.
- MANOSROI, W.; WILLIAMS, G. H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 3, p. 825–856, 1 jun. 2019.
- MATEUSZ SIEDLINSKI et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. **European Heart Journal**, v. 44, n. 23, p. 2114–2125, 27 mar. 2023.
- McEvoy, J. W, *et al.* ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). **European Heart Journal**, 45(38), 3912-4018.
- MERRILL, R. M. **Introduction to Epidemiology**. 8. ed. Jones & Bartlett Learning, 2019.
- MILL, J. G. *et al.* Estimativa do consumo de sal pela população brasileira: resultado da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.
- MOHOTTIGE, D. *et al.* Residential Structural Racism and Prevalence of Chronic Health Conditions. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 12, p. e2348914, 21 dez. 2023.
- NILSON, E. A. F. et al. Custos Atribuíveis a obesidade, Hipertensão E Diabetes No Sistema Único De Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana De Salud Pública**, v. 44, n. 32, p. 1, 10 abr. 2020.

IMPACTOS DO EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO CONTROLE DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Diretrizes da OMS sobre atividade física e comportamento sedentário**. [S. l.]: [sn], 2020.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório lançado pela OMS detalha o impacto devastador da hipertensão e as formas de combatê-la**. 19 de set. 2023
- PEDRALLI, M. L. *et al.* Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 6 maio 2020.
- PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, out. 2019.
- STOPA, M.; OLSZANECKA, A.; RAJZER, M. Unattended automated office blood pressure measurement — current evidence and the role in clinical practice. **Arterial Hypertension**, v. 25, n. 3, p. 100–105, 30 set. 2021.
- THAIS BEUREN. Influência da Genética no Desenvolvimento da Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 12, 1 jan. 2023.
- VARGAS, E.; CAHUÊ, F.; GOMES, D. Efeito agudo dos exercícios resistidos e exercícios aeróbicos sobre a pressão arterial de homens hipertensos leves. **JIM**, v. 2, n. 1, p. 057–070, 22 jan. 2021.
- VASAN, R. S. *et al.* Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 79, n. 5, p. 1045–1056, maio 2022.
- VIEIRA, Vitor Barbosa *et al.* O exercício físico como uma alternativa para o controle da pressão arterial em hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 2460–2470, 2023.
- WANG, Y. *et al.* Training and retention effects of paced and music-synchronised walking exercises on pre-older females: an interventional study. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, 23 nov. 2022.
- ZHAO, B.; WANG, H. Effect of Abdominal Breathing Combined with Brisk Walking on Intervention Effect of Female Patients with Essential Hypertension. **Global Journal of Health Science**, v. 13, n. 3, p. 76, 5 fev. 2021.



MEDICINA - Clínica Médica

CAPÍTULO 4

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGENICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

DANTAS, Brenda Lauanny de Araújo¹

FEITOSA, Letícia Santos de Araújo¹

ANJOS, Vinícius Ferreira dos¹

RANGEL, Gabriela Cavalcanti Freitas Félix²

SARMENTO, Dmitry José de Santana³

¹Graduandos do curso de Medicina, Centro Universitário Unifacisa; ² Graduanda do curso de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande; ³ Orientador/Professor da Universidade Estadual da Paraíba/ Centro Universitário Unifacisa.

dmitry.sarmiento@maisunifacisa.com.br

RESUMO: A pancreatite aguda é uma inflamação grave do pâncreas, frequentemente associada à colelitíase, caracterizada pela formação de cálculos biliares devido à supersaturação da bile com colesterol. A dieta cetogênica, amplamente utilizada para perda de peso e controle de distúrbios metabólicos, baseia-se em alta ingestão de gorduras e baixa de carboidratos. No entanto, essa mudança metabólica pode alterar a motilidade da vesícula biliar e a composição da bile, favorecendo a estase biliar e a formação de cálculos, que podem obstruir os ductos biliares e pancreáticos, desencadeando inflamação e aumentando o risco de pancreatite aguda. Este capítulo explora a relação entre a dieta cetogênica, a colelitíase e a pancreatite aguda, abordando os

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

mecanismos fisiológicos da vesícula biliar e do pâncreas. A bile, essencial para a digestão de lipídios, pode tornar-se supersaturada com colesterol devido à rápida perda de peso e alterações no metabolismo lipídico induzidas por essa dieta. Esse fenômeno aumenta o risco de cálculos biliares, que, ao migrarem para os ductos biliares, podem provocar inflamação pancreática grave e complicações sistêmicas. Além disso, são discutidos os impactos metabólicos da dieta cetogênica, seus benefícios e potenciais complicações, como aumento do colesterol LDL, disfunções hepáticas, deficiências nutricionais e maior predisposição a doenças biliares. Embora tenha aplicações terapêuticas, essa dieta exige monitoramento rigoroso e acompanhamento profissional para minimizar riscos e garantir segurança metabólica e nutricional.

Palavras-chave: Dieta cetogênica. Colelitíase. Vesícula biliar. Pâncreas. Pancreatite.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória grave do pâncreas, caracterizada por alta morbidade e mortalidade. Sua incidência global é estimada em cerca de 34 casos por 100.000 pessoas-ano (Lee & Papachristou, 2019). De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), no capítulo VI, que trata dos transtornos da vesícula biliar, das vias biliares e do pâncreas, a pancreatite aguda biliar é classificada sob o código K85.1. Esta condição clínica é amplamente reconhecida e ocorre como um processo inflamatório resultante da autodigestão tecidual, desencadeada quando as enzimas

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGENICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

produzidas pelo pâncreas (amilase, lipase e tripsina) são secretadas e acabam obstruindo os ductos responsáveis pelo transporte dessas enzimas. Isso ocorre, geralmente, devido à presença de cálculos nos ductos pancreático, biliar comum ou na ampola de Vater.

A etiologia dos cálculos biliares pode ser diversa, sendo a mais comum a colelitíase, que resulta de um desbalanço na composição da bile, causado pela supersaturação da bile com colesterol ou pigmentos biliares. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento dessa condição está a adesão a dietas cetogênicas. A dieta cetogênica é caracterizada pela drástica redução no consumo de carboidratos e pelo aumento do consumo de gorduras e proteínas, levando o organismo a entrar em um estado chamado cetose. Nesse processo, o corpo começa a queimar gordura como principal fonte de energia, o que altera significativamente o perfil lipídico, favorecendo o acúmulo de colesterol e alterando a secreção biliar. Esse quadro pode contribuir para a estase biliar e, conseqüentemente, para a formação de cálculos biliares, uma vez que a bile se torna mais saturada com colesterol. Além disso, a alteração do perfil lipídico causado pela dieta cetogênica pode exacerbar o risco de complicações como a colelitíase, que, em casos mais graves, pode evoluir para pancreatite aguda.

Considerando a crescente incidência global da pancreatite aguda, o objetivo deste capítulo é explorar as implicações da dieta cetogênica na formação de cálculos

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

biliares, assim como seu impacto no desenvolvimento da colelitíase e sua progressão para quadros de pancreatite aguda. Para tanto, serão discutidos os mecanismos fisiológicos da vesícula biliar e do pâncreas, além dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na colelitíase e na pancreatite aguda. A supersaturação de colesterol na bile será abordada como um dos principais fatores na formação dos cálculos, e a relação entre dietas ricas em gorduras e a alteração do perfil lipídico, contribuindo para o desenvolvimento da colelitíase, também será discutida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo, buscamos artigos revisados por pares que abordassem, no mínimo, a relação entre a dieta cetogênica e a fisiopatologia da litíase biliar, bem como sua evolução para pancreatite aguda. A pesquisa foi conduzida em bases de dados eletrônicas, como PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Elsevier. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: dieta cetogênica, fisiopatologia da litíase biliar, pancreatite, fisiopatologia da pancreatite, colelitíase, vesícula biliar e pâncreas.

Além dos artigos revisados por pares, também foram consultados livros especializados em gastroenterologia e nos mecanismos fisiológicos e patológicos relacionados a essas condições, como Medicina Interna de Harrison, Robbins & Cotran - Bases Patológicas das Doenças e Guyton & Hall -

Tratado de Fisiologia Médica. Esses materiais forneceram uma base teórica sólida para a compreensão dos processos fisiológicos e patológicos envolvidos na formação de cálculos biliares e na pancreatite aguda.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Bile

A bile, secreta pelo fígado, desempenha um papel crucial na digestão e absorção de gorduras, sendo produzida entre 600 e 1000 mililitros por dia. Sua principal função está na emulsificação das gorduras alimentares, facilitando a ação das lipases pancreáticas sobre essas partículas. Além disso, a bile ajuda na absorção de produtos finais da digestão de lipídios, como ácidos graxos e monoglicerídios, através da membrana mucosa intestinal. A bile também atua como meio de excreção para vários produtos residuais, como a bilirrubina e o excesso de colesterol.

Anatomia e Fisiologia da Secreção Biliar

A bile é secretada em dois estágios pelo fígado. Inicialmente, os hepatócitos secretam bile para diminutos canalículos biliares. Essa bile contém ácidos biliares, colesterol e outros componentes orgânicos. O fluxo da bile acontece por canalículos de apenas 1 a 2 nanômetros de diâmetro, formados

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

por sulcos nas membranas plasmáticas dos hepatócitos. A bile segue pelos ductos biliares até o ducto hepático e ducto biliar comum, podendo ser direcionada ao duodeno ou armazenada na vesícula biliar, via ducto cístico. Durante o percurso pelos ductos biliares, uma segunda secreção rica em sódio (Na^+) e bicarbonato (HCO_3^-) é adicionada, estimulada pela secretina.

Vesícula Biliar

A vesícula biliar armazena e concentra a bile, com capacidade máxima de 30 a 60 ml. A concentração ocorre pela reabsorção de água e eletrólitos (exceto cálcio) pela mucosa da vesícula, aumentando a concentração de sais biliares, colesterol e lecitina. O colesterol, precursor dos sais biliares, é convertido em ácido cólico ou chenodesoxicólico, que se combinam com glicina e taurina, formando sais biliares glicoconjugados e tauroconjugados. Esses sais biliares ajudam na emulsificação das gorduras, o qual proporciona a diminuição da tensão superficial das partículas e permite a agitação no trato intestinal para quebrar as partículas de gordura em tamanhos menores, e na absorção de lipídios.

Fisiopatologia da Litíase Biliar

Mais de 95% dos casos de doenças do trato biliar estão relacionados a cálculos biliares. Existem dois tipos principais de cálculos: os de colesterol e os pigmentares. A formação de

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

cálculos de colesterol ocorre quando as concentrações de colesterol ultrapassam a capacidade de solubilização da bile, resultando na nucleação de cristais de colesterol monoidratado. Fatores como obesidade, dietas ricas em colesterol, síndrome metabólica e aumento da captação hepática de colesterol contribuem para esse processo. Embora a bile supersaturada seja comum, apenas alguns indivíduos desenvolvem cálculos, devido ao tempo necessário para a nucleação dos cristais. A nucleação é acelerada pela presença de fatores pró-nucleação, como mucinas e partículas pigmentares, e pela deficiência de fatores antinucleação, como apolipoproteínas A-I e A-II.

A hipomotilidade da vesícula biliar, que reduz o esvaziamento da bile, também contribui para a formação de cálculos. A lama biliar, um material mucoso espesso, pode ser um precursor da litíase biliar, contendo cristais de colesterol, bilirrubinato de cálcio e mucina. Já os cálculos pigmentares podem ser de duas formas: negros (compostos por sais de cálcio e bilirrubina não conjugada) ou marrons (resultantes da precipitação de bilirrubina não conjugada com colesterol e proteínas), associados a condições como hemólise crônica, cirrose hepática e fibrose cística.

Fatores de Risco para Litíase Biliar

Os principais fatores de risco para a formação de cálculos biliares incluem:

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

- **Idade:** A prevalência aumenta com a idade, afetando principalmente mulheres de meia-idade e idosos.
- **Hormônios:** Exposição ao estrogênio, como no uso de anticoncepcionais ou durante a gravidez, promove a secreção biliar excessiva de colesterol.
- **Obesidade e rápida perda de peso:** Ambas estão associadas ao aumento na secreção de colesterol biliar.
- **Genética:** A variação genética nas proteínas hepáticas responsáveis pelo transporte de lipídios biliares pode aumentar o risco de cálculos de colesterol.

Percurso do Cálculo Biliar

Após a formação na vesícula biliar, os cálculos podem seguir o trajeto da bile, saindo através do ducto cístico e descendo pelo ducto colédoco até a ampola hepatopancreática (ampola de Vater), localizada no duodeno. Quando ocorre obstrução por cálculos em qualquer ponto do ducto biliar (como no ducto colédoco ou na ampola de Vater), o fluxo da bile é comprometido. Isso leva ao refluxo de bile para o ducto pancreático, podendo resultar em pancreatite, devido à ativação prematura das enzimas digestivas no pâncreas.

O Pâncreas: Estrutura e Função

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal localizada transversalmente entre o duodeno e o baço, com uma estrutura

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

lobulada. Ele possui três partes principais: cabeça, corpo e cauda. Sua função se divide em duas grandes áreas: exócrina e endócrina.

Anatomia do Pâncreas

- Cabeça: Localizada no contato íntimo com o duodeno e o ducto pancreático principal, que se conecta à ampola de Vater.
- Corpo: Porção intermediária, que cruza o plano mediano.
- Cauda: Localizada próximo ao baço e à flexura cólica esquerda.

O pâncreas exócrino representa mais de 90% de sua massa, com células acinares responsáveis pela produção de enzimas digestivas que são transportadas ao duodeno. O sistema ductal do pâncreas, composto pelo ducto de Wirsung, é regulado pelo esfíncter de Oddi, que controla a liberação de secreções no trato gastrointestinal.

Com relação a seu suprimento sanguíneo, a irrigação arterial do pâncreas é feita através das artérias esplênicas, que é responsável pelo suprimento do corpo e da cauda, enquanto a cabeça é irrigada por meio das artérias pancreático-duodenais superior e inferior. Já com relação a drenagem pancreática, ela é feita pela veia porta hepática, permitindo que o fígado seja exposto diretamente às altas concentrações de hormônios pancreáticos.

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

Sua inervação parassimpática é proveniente do nervo vago, enquanto os nervos esplâncnicos abdominopélvicos são responsáveis pela inervação simpática. As fibras simpáticas e parassimpáticas são distribuídas tanto para as células acinares quanto para as ilhotas pancreáticas.

Função Exócrina e Endócrina

A função exócrina do pâncreas envolve a secreção de enzimas digestivas, como amilase (para carboidratos), lipase (para lipídios) e proteases (para proteínas), secretadas inicialmente em formas inativas (zimogênios). Essas enzimas são ativadas no duodeno, onde desempenham suas funções digestivas.

A função endócrina é realizada pelas Ilhotas de Langerhans, responsáveis pela secreção dos hormônios:

- Insulina (células beta): Regula a glicemia.
- Glucagon (células alfa): Eleva a glicemia.
- Somatostatina (células delta): Inibe a secreção de insulina e glucagon.
- Polipeptídeo pancreático (células PP): Regula a secreção exócrina.

Regulação da Secreção Pancreática

A secreção pancreática é regulada por mecanismos nervosos e hormonais, que atuam de forma integrada para

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA
COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

adaptar a secreção às necessidades digestivas. Essa regulação ocorre em três fases:

- Fase cefálica: Estímulos sensoriais (como visão e olfato de alimentos) promovem a liberação de enzimas pancreáticas.
- Fase gástrica: A distensão do estômago estimula a secreção de enzimas pancreáticas.
- Fase intestinal: A presença de quimo ácido no duodeno estimula a liberação de hormônios como secretina e colecistoquinina (CCK), que promovem a secreção abundante de bicarbonato e enzimas digestivas.

A secretina induz a liberação de bicarbonato pelas células dos ductos pancreáticos, neutralizando o pH do quimo ácido. A CCK estimula a liberação de enzimas digestivas pelas células acinares, ajudando na digestão de gorduras e proteínas.

Fisiopatologia da Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é caracterizada por inflamação súbita do pâncreas, variando de formas leves a graves. As causas mais comuns são o consumo de álcool e a litíase biliar, sendo a colelitíase a principal.

A ativação precoce de zimogênios, como tripsinogênio, dentro das células acinares, resulta na ativação de uma cascata de enzimas digestivas, o que pode causar autodigestão do tecido pancreático. Isso é exacerbado por distúrbios

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

metabólicos, como hipercalcemia, que aumenta a concentração de cálcio intracelular, promovendo a ativação do tripsinogênio.

A inflamação local é intensificada pela ativação de sistemas enzimáticos, como o sistema de cininas e complemento, que liberam citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa). Esses processos podem levar à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e à necrose pancreática. Além disso, enzimas como fosfolipase A e lipase promovem a autodigestão da gordura, liberando ácidos graxos que se ligam ao cálcio, levando à hipocalcemia, enquanto a elastase causa dano à parede vascular, favorecendo hemorragias locais.

Complicações graves incluem insuficiência respiratória, renal e cardiovascular, que podem evoluir para a falência múltipla de órgãos. O tratamento envolve cuidados intensivos, incluindo suporte hemodinâmico e antibióticos, caso haja infecção associada.

Dieta Cetogênica e sua Relação com Formação de Cálculos e Risco de Pancreatite Aguda

A dieta cetogênica (DC) ganhou popularidade nas últimas décadas, principalmente como uma estratégia para perda de peso acelerada, especialmente após o aumento da obesidade na sociedade moderna. Originalmente, essa dieta foi desenvolvida na década de 1920 como tratamento não farmacológico para epilepsia, com base na observação de que a fome poderia reduzir os episódios convulsivos. Mais tarde,

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

com o desenvolvimento de medicamentos antiepilépticos, a DC perdeu espaço no tratamento de epilepsia, mas ganhou destaque como método para emagrecimento, especialmente após a década de 1970, com o Dr. Robert Atkins promovendo sua versão de dieta com baixo carboidrato para perda de peso.

A dieta cetogênica é caracterizada por uma ingestão extremamente baixa de carboidratos (geralmente abaixo de 50g/dia) e uma alta ingestão de gorduras, levando o corpo a um estado de cetose, onde a gordura é utilizada como fonte primária de energia. Existem várias versões da dieta, sendo as principais a tradicional "clássica", a de triglicerídeos de cadeia média (TCM), a dieta de Atkins modificada e o tratamento de baixo índice glicêmico (IBIG). Cada uma dessas variações permite diferentes quantidades de gordura, proteína e carboidratos, mas todas têm como base a redução significativa de carboidratos.

Mecanismo de Perda de Peso da Dieta Cetogênica

Em condições normais, o corpo usa carboidratos para gerar energia, armazenando a glicose em forma de glicogênio. Com a redução da ingestão de carboidratos, os níveis de insulina diminuem, e o corpo começa a utilizar as reservas de gordura, gerando ácidos graxos que são transformados em corpos cetônicos pelo fígado. Esses corpos cetônicos servem como uma alternativa à glicose, e o processo é chamado de cetose. Este processo metabólico reduz os níveis de insulina e

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

aumenta a lipólise (quebra de gordura), facilitando a perda de peso. Além disso, a cetose pode reduzir o apetite, o que também contribui para a perda de peso.

Repercussões da Dieta Cetogênica

Embora a dieta cetogênica seja reconhecida por sua eficácia na perda de peso, ela pode acarretar uma série de repercussões negativas para a saúde, principalmente devido ao seu alto consumo de gorduras e proteínas, que alteram significativamente o metabolismo do organismo. Entre os efeitos adversos agudos mais comuns, estão náuseas, vômitos, hipoglicemia, cetose excessiva, acidose metabólica e letargia, sintomas que podem surgir logo nas primeiras semanas de adaptação à dieta e que demandam atenção imediata.

A longo prazo, a dieta cetogênica pode levar a complicações crônicas ainda mais graves, como dislipidemia, caracterizada pelo aumento do colesterol LDL e dos triglicérides, o que eleva o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, problemas gastrointestinais, como constipação, podem se tornar frequentes, assim como o desenvolvimento de cálculos renais, devido à maior excreção de cálcio e ácido úrico na urina. Outra consequência preocupante é a perda de minerais ósseos, que pode aumentar o risco de osteoporose e fraturas. Um dos efeitos colaterais mais graves associados a essa dieta é a formação de cálculos biliares, que, em casos extremos, pode desencadear pancreatite aguda, uma condição

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA potencialmente grave e que requer intervenção médica urgente.

Formação de Cálculos Biliares

A dieta cetogênica pode aumentar o risco de formação de cálculos biliares, especialmente os de colesterol. Isso ocorre porque o aumento do consumo de gordura pode alterar o perfil lipídico do sangue, elevando os níveis de colesterol LDL e triglicerídeos. Esse desequilíbrio pode levar a uma supersaturação da bile com colesterol, o que favorece a formação de cálculos biliares. Além disso, a dieta cetogênica pode provocar um quadro de estase biliar devido a jejuns prolongados e a redução da frequência de refeições. A estase biliar é um fator importante na formação de cálculos, pois impede o esvaziamento completo da vesícula biliar, permitindo a formação de cristais de colesterol.

Outro fator que contribui para a formação de cálculos biliares durante a DC é a perda de água. A diurese aumentada, comum na cetose, pode concentrar a bile, tornando-a mais propensa à cristalização. A combinação desses fatores eleva o risco de colecistite litiásica (inflamação da vesícula biliar devido à presença de cálculos).

Risco de Pancreatite Aguda

A dieta cetogênica também pode aumentar o risco de pancreatite aguda, uma inflamação do pâncreas frequentemente associada ao consumo excessivo de gorduras. Esse risco está relacionado ao aumento da produção de enzimas pancreáticas e à sobrecarga do órgão, que deve metabolizar grandes quantidades de gordura. Além disso, a presença de cálculos biliares pode contribuir para a pancreatite, uma vez que os cálculos podem bloquear os ductos pancreáticos, impedindo a drenagem normal das enzimas digestivas. Quando essas enzimas não conseguem ser liberadas corretamente no duodeno, elas podem começar a digerir o próprio tecido pancreático, resultando em inflamação e danos ao órgão.

CONCLUSÃO

Embora as dietas cetogênicas sejam, atualmente, popularmente aderidas para a perda de peso, seu uso deve ser abordado com cautela. Há dados que demonstram uma perda de peso impressionante em curto prazo, mas a maioria das análises sugere que, em longo prazo, sua eficácia é comparável a outras dietas hipocalóricas. Além disso, a dieta cetogênica pode apresentar colaterais de implicações relevantes como deficiência de minerais e vitaminas (por exemplo, selênio, vitamina D, cálcio), perfil lipídico anormal

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA
COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

(colesterol elevado), cardiomiopatia, litíase biliar e constipação. Dessa forma, as alterações desencadeadas pela dieta cetogênica favorecem a formação dos cálculos biliares, os quais se formam devido à composição anormal da bile, com dois tipos principais: cálculos de colesterol e cálculos de pigmento. A patogênese dos cálculos de colesterol ocorre quando há a supersaturação da bile, tornando-se nucleado em cristais de colesterol monoidratado, ocorrendo sua precipitação e o seu crescimento por nucleação, a partir das vesículas uni ou multilamelares. No mais, a nucleação acelerada também é um mecanismo fisiopatológico, podendo ser causada pelo excesso de fatores pró-nucleação ou pela insuficiência de fatores antinucleação, assim como a hipomotilidade da vesícula biliar, a qual também possui influência significativa na formação de cálculos. O meio para a formação de bile litogênica associa-se à obesidade, à síndrome metabólica e a dietas com alto conteúdo calórico e ricas em colesterol. Desse modo, quando o cálculo é formado, ele segue o percurso da bile, saindo da vesícula biliar por meio do ducto cístico. Entretanto, com a formação do cálculo, ocorre a obstrução em algum momento dessa passagem, comprometendo o fluxo normal das secreções pancreáticas e biliares. Em seguida, ocorre o aprisionamento das enzimas pancreáticas na glândula, causando o acúmulo dessas substância no pâncreas e gerando o processo de autodigestão tecidual, visto que, fisiologicamente, a ativação das enzimas pancreáticas só deveria ocorrer quando o suco pancreático fosse depositado no

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

duodeno, protegendo o pâncreas de autodigestão, pois as enzimas presentes na secreção pancreática são responsáveis por realizar quebra de carboidratos, digestão de proteínas e decomposição de triglicerídeos.

Portanto, a dieta cetogênica apresenta riscos significativos para a saúde do indivíduo, como o aumento do colesterol biliar, a formação de cálculos biliares e o desencadeamento de pancreatite aguda, entre outros possíveis efeitos adversos. Dessa forma, a adoção dessa conduta dietética, mesmo em casos de aplicações terapêuticas, exige uma avaliação individualizada das condições de saúde do indivíduo, considerando seu histórico médico, perfil metabólico e necessidades nutricionais específicas. Além disso, é imprescindível o acompanhamento contínuo por um profissional qualificado, como um médico ou nutricionista, para monitorar possíveis complicações e garantir a segurança metabólica e nutricional ao longo do processo. A falta de supervisão adequada pode ampliar os riscos associados a essa dieta, reforçando a importância de uma abordagem cautelosa e personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRAGA, W. G. *et al.* Pancreatite: fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, 5 maio 2022.
- BUSE, G. J. *et al.* Paciente com hipertrigliceridemia controlada por gemfibrozil que desenvolveu pancreatite aguda após iniciar dieta cetogênica. *Current Surgery*, v. 61, 2004.

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA
COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

- CHOI, J.; YOUNG, T. L.; CHARTIER, L. B. Recurrent acute pancreatitis during a ketogenic diet—a case report and literature review. *International Journal of Emergency Medicine*, v. 14, n. 1, 15 set. 2021.
- DIA Ciaula, A.; WANG, D. Q.; PORTINCASA, P. Vesícula biliar e motilidade gástrica em recém-nascidos, pré-adolescentes e adultos obesos. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 27, 2012.
- GOMEZ-ARBELAEZ, D.; BELLIDO, D.; CASTRO, A.I; *et al.* Alterações na composição corporal após dieta cetogênica de muito baixas calorias na obesidade avaliadas por 3 métodos padronizados. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 102, n. 2, fev. 2017.
- HALL, John E.; HALL, Michael E. Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021.
- JOHNSTONE, A. M.*et al.* Efeitos de uma dieta cetogênica rica em proteínas sobre a fome, apetite e perda de peso em homens obesos que se alimentam ad libitum. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 87, n. 1, jan. 2008.
- KUMAR, Vinay. Robbins: Patologia Básica. 11. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- LEE, P. J.; PAPACHRISTOU, G. I. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, n. 8, 28 maio 2019.
- LEITZMANN, M. F.*et al.* A relação da atividade física com o risco de doença biliar sintomática em homens. *Annals of Internal Medicine*, v. 128, 1998.
- LOPES, M. D. *et al.* Pancreatite Aguda: uma revisão abrangente sobre a etiologia e fisiopatologia, classificação, manifestações clínicas, diagnóstico, complicações, tratamento, prognóstico e prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, 11 set. 2023.
- LOSCALZO, J. *et al.* Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.
- MAYERLE, J. *et al.* Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*, v. 156, n. 7, maio de 2019.
- MINGRONE, G.*et al.* Ácidos graxos livres: um estímulo para a hipersecreção de mucina em cálculos biliares de colesterol. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 958, 1988.
- PINHEIRO, F. E. da S.; *et al.* Pancreatite aguda: fisiopatologia, achados imagiológicos, manifestações clínicas e diagnóstico. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, 19 set. 2022.

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA CETOGÊNICA NO DESENCADEAMENTO DA
COLELITÍASE COM EVOLUÇÃO PARA PANCREATITE AGUDA

SHARMAN, M. J. *et al.* Dietas com muito baixo teor de carboidratos e baixo teor de gordura afetam os lipídios em jejum e a lipemia pós-prandial de forma diferente em homens com sobrepeso. *Journal of Nutrition*, v. 134, n. 4, abr. 2004.

SIRIKONDA, N. S. *et al.* Dieta cetogênica: início rápido de descompensação cardíaca induzida por deficiência de selênio. *Pediatric Cardiology*, v. 33, 2012.

WASCHKE, Jens. Sobotta Anatomia Clínica. 25. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

WHELESS, J. W. História da dieta cetogênica. *Epilepsia*, v. 49, s8, 2008.



ENFERMAGEM - Enfermagem em saúde coletiva

CAPÍTULO 5

ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Lara Dantas de Rubim COSTA¹

Maria Claudia Medeiros Dantas de Rubim COSTA²

Pedro Henrique Silva de FARIAS³

Flavia Andreia Pereira Soares dos SANTOS⁴

Hylarina Maria Montenegro Diniz SILVA⁵

¹ Graduanda do curso de Enfermagem, UFRN; ² Professora da ESUFRN; ³ Enfermeiro do HUAB/EBSERH; ⁴ Professora do DENF/UFRN; ⁵ Orientadora/Professora do DENF/UFRN.

lararubimc@gmail.com

RESUMO: A gestação é um período marcado por mudanças e conflitos, em que a mulher enfrenta intensas experiências emocionais. Com base nisso, as consultas de pré-natal, realizadas na Atenção Primária à Saúde, precisam estar em consonância com a Política Nacional de Humanização, e através desta, garantir uma assistência de qualidade, a fim de proporcionar um atendimento de excelência, bem como perceber alterações clínicas em tempo oportuno. O objetivo deste trabalho é relatar a experiência discente de graduação de enfermagem na assistência pré-natal na Atenção Primária à Saúde. Trata-se de um relato de experiência discente da graduação de Enfermagem do 9º período na assistência ao pré-natal de risco habitual, no período de setembro a dezembro de 2024, em uma Unidade Básica, localizada no município de Parnamirim, Rio Grande do Norte, Brasil. A experiência permite que o aluno possa desenvolver competências durante as consultas, além de vivenciar situações complexas e delicadas, permitindo dessa maneira, o amadurecimento pessoal e profissional e aplicação da humanização no atendimento à gestante e seu acompanhante. Foi possível compreender a

necessidade da captação precoce das gestantes e a realização de consultas sem negligenciar detalhes, tendo em vista a perceber situações de vulnerabilidade e que merecem maior atenção.

Palavras-chave: Enfermagem. Assistência Pré-Natal. Atenção Primária à Saúde.

INTRODUÇÃO

As consultas de pré-natal, realizadas na Atenção Primária à Saúde (APS), têm uma relevância significativa no bem-estar materno e fetal. Segundo Oliveira (2022), a gestação é um período marcado por mudanças e conflitos, em que a mulher enfrenta decisões significativas e intensas experiências emocionais. Afirma ainda que se trata de um período em que o enfermeiro precisa estar atento aos sinais e sintomas de instabilidade na saúde mental, tendo um olhar para além da saúde física.

Assim como Gama, Thomaz e Bittencourt (2021) reforçam, algumas políticas e programas surgiram, no Brasil, e passam por desafios até os dias atuais, como o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher e da Criança (PAISM), criado em 1984; o Programa de Humanização ao Pré-Natal e Nascimento (PHPN), em 2000; a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM) e o Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal (PRMN), em 2004.

Os documentos supracitados surgem a partir da necessidade de se combater problemas relacionados à assistência materno-infantil. Portanto, são essenciais para uma assistência de qualidade.

De acordo com a OPAS (2023), a mortalidade materna é incrivelmente alta. Todos os dias, cerca de 830 mulheres morrem em todo o mundo por complicações relacionadas à gravidez ou parto, e que a maioria das mortes são evitáveis.

Cita, também, os principais problemas que ocorrem e que podem levar à morte, e possíveis soluções para evitá-las, como: as hemorragias, em que a injeção de ocitocina imediatamente após o parto reduz seu risco; às infecções pós-parto, que podem ser eliminadas com boa higiene e reconhecimento precoce; a pré-eclâmpsia, condição que deve ser detectada e tratada antes da eclâmpsia, e administrar medicamentos como sulfato de magnésio pode reduzir o risco de eclâmpsia (OPAS, 2023).

Além disso, é essencial evitar gestações precoces e/ou indesejadas. Nesse contexto, uma equipe bem treinada é imprescindível, e os cuidados antes, durante e após o parto podem salvar a vida das mulheres e de seus recém-nascidos.

Com relação à mortalidade materna no Brasil, segundo o Observatório Obstétrico Brasileiro, ocorreram 8.587 óbitos maternos registrados oficialmente entre os anos de 2016 e 2020. Isso se deve ao fato, principalmente, do atraso no reconhecimento de condições que podem ser tratadas e modificadas, na chegada ao serviço de saúde (EBSERH, 2023).

Sendo assim, torna-se evidente a necessidade de providenciar uma equipe treinada, capacitada, humanizada e preparada para o atendimento à mulher e neonato, evitando-se as mortes com um atendimento eficiente e baseado em uma escuta qualificada.

Esta se inicia desde a primeira consulta de pré-natal, com captação precoce, até o puerpério. A atenção oportuna e contínua bem conduzida e com qualidade, tem total importância

para descoberta de possíveis alterações clínicas e pressóricas nas gestantes e é essencial para prevenir complicações futuras na gestação (Santana, Menezes, 2024).

Em prosseguimento ao que foi argumentado, se faz necessário que nas consultas de pré-natal, o enfermeiro coloque em prática a educação em saúde, a fim de preparar a mulher sobre as mudanças corporais e emocionais esperadas durante o período gravídico-puerperal, com informações sobre o desenvolvimento fetal, aspectos do parto e do pós-parto.

Além de fazer com que a gestante fique orientada sobre seu período gestacional, a consulta do pré-natal estimula um vínculo entre usuário e profissional, e conseqüentemente, amplia o espaço para um diálogo e dúvidas, que a mulher possa vir a ter (Trigueiro *et. al*, 2022).

Neste sentido e entendendo a importância de um pré-natal bem realizado, é imprescindível que estudantes de graduação sejam inseridos nos serviços de saúde desde o início com a finalidade de vivenciar consultas de pré-natal, e de obter a compreensão de como a humanização se insere nesse processo.

Destaca-se também, de acordo com a Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal (2022), documento de referência, que existem alguns pontos que precisam ser abordados durante a consulta com as gestantes, que não estão relacionados apenas com as mudanças gestacionais, mas em relação ao parto propriamente dito.

Cita, ainda, que deve ser conversado, nas consultas de pré-natal, sobre os riscos e benefícios das práticas e intervenções que podem acontecer durante o trabalho de parto; sobre os métodos não farmacológicos de alívio da dor que podem ser oferecidos no hospital; a escolha do acompanhante;

os direitos que a mulher tem; explicação sobre os estágios do trabalho de parto; informações sobre condutas que não são mais utilizadas e que não tem evidências, entre outros (Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal, 2022).

Assim sendo, o aconselhamento pré-parto, visa preparar a mulher para o momento do parto e informar sobre os seus direitos. O enfermeiro também deve ter a intenção de emponderá-la e sensibilizá-la sobre o seu protagonismo em seu trabalho de parto e parto.

OBJETIVO

Relatar a experiência discente de graduação de Enfermagem do 9º período, na assistência ao pré-natal de risco habitual na Atenção Primária à Saúde.

RELATO DE EXPERIÊNCIA

No componente curricular Estágio Supervisionado I, realizado nos cenários da Atenção Primária à Saúde, o estudante de graduação do 9º período é acompanhado por uma enfermeira preceptora do próprio serviço, em uma Unidade Básica de Saúde. Entre os diversos serviços oferecidos, há a realização do pré-natal de risco habitual, em que é possível acompanhar a mulher desde sua primeira consulta até o parto e pós-parto.

Na Unidade Básica de Saúde em que ocorreu o estágio, foi realizado um número considerável de consultas, permitindo uma evolução satisfatória e experiências enriquecedoras para a formação de um profissional de excelência.

ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA
À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

O curso de graduação de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Norte permite que os graduandos do último ano vivenciem o estágio supervisionado I e II. O primeiro na Atenção Primária à Saúde, e outro no ambiente hospitalar.

Nas primeiras oportunidades de realizar uma consulta de pré-natal, a preceptora guia o processo, enquanto o aluno compreende os questionamentos importantes, as demandas que são trazidas pelas mulheres e seus companheiros, os detalhes para a realização do exame físico, e a solicitação de exames e ultrassonografias em tempo oportuno. Posteriormente, o graduando consegue desenvolver, ao longo dos dias, a habilidade, a desenvoltura, e por fim, a competência para realizar a consulta de forma independente.

Como um meio de facilitar o desfecho do atendimento, foi realizado, pela aluna, um guia para atendimento, para que tudo fosse contemplado. Conforme as evoluções surgem, é compreendida a importância de que, na verdade, o processo de criar maturidade para realizar as consultas de pré-natal é para além de seguir um roteiro, mas identificar as lacunas existentes nas famílias, identificar o contexto em que a mulher está inserida e sua rede de apoio através de suas falas e expressões, bem como entender se houve uma aceitação, pela mulher e sua família, da gravidez.

Inicialmente, o estudante adquire a habilidade de realizar uma anamnese bem feita. Concomitante, é preciso registrar, no sistema de prontuário eletrônico, as informações consideradas relevantes para o histórico do pré-natal e para que, os colegas que irão atendê-la nos próximos encontros, consigam saber o que foi relatado em consultas anteriores, bem como dados do exame físico, o que foi prescrito, e outras informações.

Em se tratando do prontuário eletrônico, o estudante consegue desenvolver a capacidade de preenchê-lo por meio do método SOAP, utilizado pelos enfermeiros que atuam em Estratégia de Saúde da Família.

O recurso referido, segundo o Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo (2013), trata-se de um suporte que orienta a coleta de dados, estabelecimento dos diagnósticos de enfermagem e planejamento das ações. No instrumento, S (subjetivo), se refere a tudo que se relata vindo do usuário; O (objetivo) refere-se a tudo que o profissional observa do usuário; A (avaliação) é o que enfermeiro avalia a partir dos dados subjetivos e objetivos; e por fim, o P (planejamento) refere-se aos planos e orientações que se realizará com a usuária (Coren, 2013).

Em seguimento da anamnese, é imprescindível questionar como foi a descoberta da gestação, se foi planejada, se tem rede de apoio, se apresenta queixas até o momento, se está em uma relação estável; como foi a aceitação familiar; se tem comorbidades; doenças crônicas; consumo de álcool e tabaco; hábitos de vida; alimentação; ingesta hídrica; se tem histórico de gravidez com complicações; se sofreu aborto; hábitos noturnos; eliminações vesicais e intestinais; se faz uso de medicamentos; se tem histórico de cirurgias anteriores; e como está o ganho de peso.

Outro fator importante que não pode deixar de ser realizado é o preenchimento do cartão da gestante que vai acompanhá-la durante todo o percurso gravídico puerperal.

Durante muitas consultas, enquanto realizava-se a anamnese, foram identificadas situações que não estavam no “roteiro” ou “guia” do que se espera em um atendimento, mas são esses casos que permitem a evolução dos estudantes.

Gestantes sem rede de apoio; com medo; que faziam uso de métodos contraceptivos e engravidaram; que tinham comorbidades que tornavam a gravidez, de risco, e era preciso encaminhar. É nesse momento em que a mulher traz dúvidas, questionamentos, desabaços, angústias, medos, que o graduando, ao lidar com isso, evolui significativamente.

Após essa primeira etapa, da anamnese, segue-se para o cálculo da idade gestacional e o cálculo da data provável do parto com a Regra de Naegele, informando que é uma data provável, e não uma certeza, e que se realiza com base na data da última menstruação (DUM) e também com relação à ultrassonografia inicial.

Em seguida, há a realização de testes rápidos. Para a realização destes, foi compreendida a importância de realizar o aconselhamento pré e pós testes rápidos para infecções sexualmente transmissíveis, a fim de garantir um atendimento de qualidade.

Sobre isso, foi observado que uma parte das mulheres não entendia a importância de se proteger nas relações sexuais durante a gestação, além de não compreenderem o porquê de precisar realizar os testes. Já outra parte, se sentia angustiada e com medo do resultado. Dessa maneira, é válido ressaltar o quão relevante é perceber essas angústias através de uma escuta qualificada, e fornecer informações à gestante através de um atendimento humanizado. Por isso, deve-se fazer o aconselhamento antes e depois, pois além de deixar a mulher ciente dos cuidados para não se infectar, principalmente durante a gestação, é uma oportunidade de inserir o acompanhante neste processo e ofertar a realização dos testes rápidos neste também.

ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA
À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Em prosseguimento, durante as consultas vivenciadas, adquiriu-se a habilidade de realizar exame físico em gestantes. Para iniciar, foi compreendido que é importante explicar à mulher e seu acompanhante sobre o exame antes de realizá-lo, e sempre pedir licença ao tocá-la. Assim, a gestante se sente confortável e respeitada, deixando-a mais à vontade com o profissional em questão.

No exame físico, é observado o couro cabeludo, linfonodos, pele íntegra ou não íntegra, mamas normais/aumentadas, dolorosas/indolores, com/sem colostro; ausculta pulmonar; ausculta cardíaca; abdome gravídico; ausculta dos batimentos cardíofetais pelo Sonar Doppler; Manobra de Leopold para identificar a situação, posição e apresentação fetal; medida da altura uterina; e se há a presença de edemas em membros inferiores.

De início, nas primeiras consultas, houve a dificuldade de localizar os batimentos cardíofetais, porém, com a técnica adequada e a experiência das enfermeiras, foram passadas estratégias para que o estudante alcançasse a habilidade de localizá-los e diferenciá-los da pulsação da placenta.

A partir do que foi visto e examinado, o profissional precisa ter o raciocínio clínico e crítico, para que consiga atrelar o que foi relatado e o que foi visto, e que condições podem estar associadas.

É com essas informações de anamnese e exame físico, que se chega à conclusão se há algum fator preocupante para aquela gestante; se foi observado algo que chame a atenção e precisa de outro atendimento com o médico; se trouxe alguma queixa anormal; e se é um pré-natal, na verdade, de risco, que precise ser referenciada à Maternidade.

Consequentemente à coleta de dados subjetivos, objetivos e avaliação do quadro por parte do profissional, há o planejamento. Dependendo de qual consulta de pré-natal a mulher se encontra, há planos e orientações direcionados ao período gestacional.

Algumas das orientações são: o encaminhamento para a vacinação contra a difteria, o tétano e a coqueluche (dTpa) ao completar 20 semanas gestacionais ou mais (aproveita-se o tempo oportuno); solicitação de determinados exames laboratoriais de acordo com o trimestre (como hemograma, fator RH, coombs indireto, ANTI-HIV, ANTI-HBV, ANTI-HCV, VDRL, toxoplasmose, glicemia em jejum, hemoglobina glicada etc.), solicitação de ultrassonografia obstétrica em tempo oportuno; e a prescrição de sulfato ferroso e ácido fólico.

Em relação à prescrição de suplementação, é sempre válido explicar a razão de suplementar, para que a mulher e sua família se conscientizem e consigam fazer o uso correto destes. Sobre isso, Dantas *et al.* (2022) cita que o não uso do sulfato ferroso faz com que a gestante tenha maior predisposição para o desenvolvimento da anemia ferropriva, e reforça que os profissionais de saúde participam ativamente na prevenção da anemia ferropriva e devem sugerir ou recomendar estratégias diárias para melhorar a adesão ao suplemento.

Já em relação ao ácido fólico, sua relevância trata-se por prevenir defeitos do tubo neural (DTN), e, portanto, a suplementação prévia e durante a gravidez é essencial para garantir uma saúde materna e fetal adequada, conforme Marques *et al.* (2024).

Além disso, a depender da demanda clínica e emocional apresentada na consulta de Enfermagem, há o encaminhamento para equipe multiprofissional, como

nutricionista, odontologia ou psicologia, que juntamente com o enfermeiro, irão fornecer o cuidado integral àquela família.

Ressalta-se que, nesta etapa do plano, existem aspectos que são realizados independentemente da semana gestacional, como o preenchimento do cartão da gestante, reforço das orientações gerais e cuidados necessários, e marcação do retorno.

No decorrer do estágio, um aprendizado que é preciso levar para outros serviços e futura vida profissional é o de que a humanização precisa sempre estar presente, em todas as consultas de Enfermagem, e para além desta também.

Destaca-se, na experiência, a humanização no ato de acolher a mulher em suas vulnerabilidades; em explicar o porquê é necessário realizar os testes rápidos e o exame físico, ou o porquê de ela estar sendo encaminhada para o pré-natal de alto risco; está em anotar em um papel à parte, se preciso for, o endereço da Maternidade de referência; onde realizará os exames solicitados; entre outros.

A partir do momento em que se humaniza a assistência, a usuária e sua família se envolvem com mais profundidade no processo de saúde e de cuidados gestacionais, bem como é aberto um canal de comunicação em que estes se sentem à vontade para expressar medos, angústias e situações que possam estar prejudicando o contexto em que a mulher está inserida.

Figura 1. Tópicos abordados na consulta de pré-natal.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).



REFLEXÃO SOBRE A EXPERIÊNCIA

O principal impacto da experiência de pré-natal durante o estágio, foi a necessidade de promover um ambiente que tenha como base um atendimento ético, acolhedor e de valorização da mulher no período gravídico-puerperal.

Pelos relatos, é notório entender que, mesmo com documentos de referência que incentivam uma assistência de qualidade, muitas mulheres ainda sofrem negligências em alguns serviços de saúde, acarretando uma experiência desconfortável e insatisfatória, e conseqüentemente, evitando que esta busque ajuda nas demais unidades.

Dessa forma, é imprescindível que os graduandos sejam formados, desde o início da graduação, sob o alicerce da ética, humanização e acolhimento para que, na prática, mesmo que ainda inexperientes, possam se materializar esses conceitos.

Ademais, outro impacto significativo tratou-se da percepção da necessidade do profissional de saúde explicar, à

mulher e seu acompanhante, os motivos da realização dos testes rápidos, do exame físico, da adoção de hábitos saudáveis e equilibrados, dos perigos da utilização de qualquer dose de álcool, entre outros.

Sobre isso, grande parte das usuárias do serviço de saúde não compreendem a essencialidade daquelas recomendações, além das mais diversas dúvidas que existem. Portanto, é preciso que a relação usuário-profissional seja um canal de comunicação aberto e eficiente.

Sendo assim, Lima, Sousa e Passos (2022) reiteram sobre a importância da educação em saúde durante o período pré-natal, preparando as gestantes para as mudanças físicas e emocionais que ocorrem durante a gravidez e pós-parto. Com isso, através das consultas regulares e apoio contínuo, as mulheres conseguem desenvolver habilidades de enfrentamento e identificar fatores de risco que possam contribuir para o desenvolvimento de alguma condição de saúde, inclusive mental.

Ainda sobre a educação em saúde durante o referido período, o estudante de graduação pôde ter a oportunidade de entender a importância desta, afinal muitas mulheres não chegam às consultas, orientadas quanto aos cuidados.

Portanto, o papel do enfermeiro é fornecer conhecimentos sobre alimentação equilibrada, prática de exercícios físicos adequados, acompanhamento do ganho de peso, alerta sobre os riscos do consumo de álcool, tabaco e outras substâncias prejudiciais, prevenção de doenças, como infecções sexualmente transmissíveis e hipertensão gestacional, bem como aspectos de saúde mental.

É importante destacar que, infelizmente, em algumas unidades, ainda há a precariedade de insumos, falta de

materiais básicos para a realização de consultas, como as de pré-natal. Nesse contexto, o enfermeiro precisa lidar com essa problemática no sentido de encontrar meios de as consultas acontecerem para que essas mulheres não percam o acompanhamento, mesmo que não se tenha os materiais ideais necessários.

Outro ponto relevante percebido durante o estágio é a relação entre os profissionais que atendem às mulheres, bem como a interdisciplinaridade da assistência. Como as consultas de pré-natal são realizadas pelo enfermeiro e pelo médico, intercalando, torna-se evidente a necessidade de uma comunicação entre eles quando esta for preciso para o aprimoramento da assistência.

Dessa forma, pôde ser percebida a importância de estabelecer bons vínculos e boas relações profissionais, não apenas com os médicos, com quem divide-se as consultas de pré-natal, mas com dentistas, nutricionistas, psicólogos e técnicos de enfermagem, que também tem contato direto com as gestantes; e recepcionistas, terceirizados, entre outros que fazem todos os processos acontecerem.

CONCLUSÕES

A partir da vivência, durante os meses de setembro a dezembro de 2024, na Unidade Básica de Saúde na atenção pré-natal, é possível concluir que a estudante obteve, ao final do estágio, competências importantes que um enfermeiro de excelência precisa ter.

Houve a compreensão de como realizar uma anamnese bem-feita, permeando todos os aspectos da vida da gestante e de seu acompanhante; como realizar um acolhimento,

respeitando os sentimentos, medos, angústias e inseguranças da mulher; como realizar os testes rápidos para infecções sexualmente transmissíveis e o aconselhamento pré e pós teste.

O estudante obteve, também, conhecimento de como realizar o exame físico do período gravídico, que tem suas peculiaridades; como solicitar exames de sangue e de ultrassonografias em tempo oportuno; e, sobretudo: aplicar a humanização em todas as consultas.

Ademais, é válido ressaltar a relação com todos os profissionais que compõem a unidade básica, e o entendimento do papel de cada um, bem como participação de reuniões, como funcionam as equipes de saúde e seus processos de trabalho.

Dessa forma, é possível concluir que a inserção de estudantes de graduação nos serviços de saúde desde o início até o fim, durante os estágios obrigatórios, é imprescindível, visto que, ao começar a vida profissional, o enfermeiro já terá experiências práticas importantes advindas das oportunidades da faculdade.

Aliás, não apenas no que diz respeito aos protocolos, rotina, consultas, mas para além disso: ter contato com histórias distintas, particularidades de cada ser humano, situações atípicas em que se precisa da ajuda e opinião de outro profissional, e outros desafios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal:**

ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA
À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

versão resumida. Brasília, DF, 2017. Disponível em:

https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_assistencia_parto_normal.pdf. Acesso em: 20 mar. 2025.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO (Coren-SP).

Utilização do método SOAP (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano) no processo de enfermagem. São Paulo, 2013. Disponível em:

<https://portal.coren-sp.gov.br/pareceres/utilizacao-do-metodo-soap-subjetivo-objetivo-avaliacao-e-plano-no-processo-de-enfermagem/>. Acesso em: 7 fev. 2025.

DANTAS, M. K. L.; SANTOS, C. T. L.; SANTOS, R. M. C.; OLIVEIRA, D. M. L.; SANTOS, E. A.; PINTO, K. B. Baixa adesão ao uso de sulfato ferroso na gestação associado à anemia ferropriva. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, e7511729597, 2022. DOI:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29597/25640>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29597/25640>. Acesso em: 9 fev. 2025.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Dia Nacional da Redução da Mortalidade Materna reforça importância da assistência especializada à gestante de alto risco.** Brasília, 2023.

Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/dia-nacional-da-reducao-da-mortalidade-materna-reforca-importancia-da-assistencia-especializada-a-gestante-de-alto-risco>. Acesso em: 28 jan. 2025.

GAMA, S. G. N.; THOMAZ, E. B. A. F.; BITTENCOURT, S. D. A. Avanços e desafios da assistência ao parto e nascimento no SUS: o papel da Rede Cegonha. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 772–772, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.41702020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Zb4zdRNNnK6kKb9wTFsGdTC>. Acesso em: 28 jan. 2025.

LIMA, I. M. D.; SOUSA, C. S.; PASSOS, S. G. Ações do enfermeiro nas práticas educativas em saúde à gestante. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 5, n. 10, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6124423>. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/336/416>. Acesso em: 9 fev. 2025.

MARQUES, I. B. Importância da suplementação do ácido fólico e do ferro na gestação. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 8, p. 610-619, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-610-619>. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2777/3002>. Acesso em: 28 jan. 2025.

ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA
À SAÚDE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

OLIVEIRA, D. B. D.; SANTOS, A. C. Saúde mental das gestantes: a importância dos cuidados de enfermagem. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 97-108, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7116674>. Disponível em:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/397>. Acesso em: 28 jan. 2025.

OLIVEIRA, R. C. S.; CAMPOS, A. L. B.; RESENDE, L. T.; SANTOS, B. O.; SANTOS, E. L. C.; SILVA, F. R. O. Fatores relacionados à adesão da suplementação de ferro e ácido fólico em gestantes no Brasil. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 14, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1056>. Disponível em:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1056>. Acesso em: 9 fev. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Saúde materna**. Washington, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/saude-materna>. Acesso em: 28 jan. 2025.

SANTANA, A. S.; MENEZES, J. L. Atuação do(a) enfermeiro (a) na detecção precoce da hipertensão gestacional e pré-eclampsia na atenção primária. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE**, v. 10, n. 12, 2024. DOI:

doi.org/10.51891/rease.v10i12.17282. Disponível em:

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/17282/9764>. Acesso em: 9 fev. 2025.

TRIGUEIRO, T. H. *et al.* Experiência de gestantes na consulta de Enfermagem com a construção do plano de parto. **Escola Anna Nery**, v. 26, p. e20210036, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2021-0036>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ean/a/HKb5Hr936KVxBTVj4rQ7FKh/>. Acesso em: 28 jan. 2025.



ENFERMAGEM - Enfermagem em obstetrícia

CAPÍTULO 6

RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Maria Claudia Medeiros Dantas de Rubim COSTA¹

Flávio César Bezerra da SILVA¹

Jovanka Bittencourt Leite de CARVALHO¹

Pedro Henrique Silva de FARIAS²

Lara Dantas de Rubim COSTA³

¹Professor da ESUFRN; ²Enfermeiro do HUAB/EBSERH; ³Graduanda do curso de
Enfermagem da UFRN.
maria.claudia.rubim@ufrn.br

RESUMO: O trabalho de parto é um processo que tem sofrido modificações ao longo dos anos. Antes, era realizado com equipe pouco qualificada, e atualmente, migrou para o ambiente hospitalar, com intervenções medicamentosas desnecessárias e cesarianas sem uma indicação clínica absoluta em alguns casos. Assim, com o fortalecimento dos elementos bioéticos e novos estudos, surge uma linha de pensamento em que o parto é humanizado, a mulher é a protagonista do processo de nascimento, e há o estímulo ao parto fisiológico, com o mínimo de intervenções. O objetivo é relatar a experiência de uma estudante da graduação de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Norte em visita técnica ocorrida em maternidade modelo em humanização do parto. Trata-se de um relato de experiência, desenvolvido no período de 31 de janeiro a 02 de fevereiro do ano de 2024, no Hospital Universitário Ana Bezerra, localizado no município de Santa Cruz, Rio Grande do Norte, Brasil. Foi possível observar, na prática, a realidade do

parto natural e parto cesárea, em ambientes diversos. A visita permitiu a ressignificação de um olhar humanizado que não foi visto em outros locais de estágio durante a graduação. É importante disseminar este tipo de experiência para que alunos em formação possam adquirir competências para uma prática humanizada.

Palavras-chave: Hospitais Universitários. Parto normal. Parto humanizado. Enfermagem Obstétrica.

INTRODUÇÃO

O processo do trabalho de parto, antes realizado por parteiras, no domicílio, e depois com a equipe técnica pouco qualificada, modificou-se, e, atualmente, é experienciado em um ambiente hospitalar, com profissionais especializados, além de intervenções medicamentosas rotineiras, como afirma o Ministério da Saúde, por meio da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal (Brasil, 2022). O documento referenciado ainda cita que a modificação ocorrida reduziu drasticamente a morbimortalidade materna e neonatal, sendo considerado um aspecto positivo. Por outro lado, esta evolução trouxe consequências, visto que tem sido percebida a adoção de práticas na rotina dos serviços, não embasadas na melhor evidência científica.

Diante dessa realidade, Silva e Carvalho (2023) reiteram que as imposições realizadas à mulher e a medicalização em excesso passaram a fazer parte deste processo. Assim, ao longo dos anos, a gestante perdeu a autonomia diante de seu próprio parto, passou a ser submetida a lavagem intestinal e dieta zero desnecessárias, foi imposta à posição ginecológica, e perdeu a suporte emocional durante um período tão marcante.

Este fato aumentou radicalmente a taxa de cesarianas, e como consequência, houve a diminuição do estímulo ao parto fisiológico e um aumento no ciclo de intervenções farmacológicas desnecessárias. No contexto da discussão, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em uma Declaração sobre a Taxa de Cesáreas, reforça pontos importantes. Sobre isto, fortalece que a cesariana deve ser realizada somente quando há uma indicação médica explícita, e que, apesar de ser um procedimento cirúrgico utilizado para salvar a vida materna e neonatal em situações de risco, pode estar associada a complicações decorrentes da cirurgia (WHO, 2015).

Além do exposto, o estudo de Medeiros *et al.* (2024) conclui que na cirurgia cesariana, em relação ao recém-nascido, os problemas respiratórios foram os riscos apontados como os mais frequentes pela literatura, além do aumento dos indicadores de internação em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

O documento lançado em 2022, de Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal, afirma que, com o fortalecimento dos elementos bioéticos aplicados no cuidado obstétrico e o avanço na produção do conhecimento científico amparado nos melhores estudos, suscitaram discussões a fim de transformar a assistência ao parto. Assim, concernente ao documento citado, há instruções de práticas a serem estimuladas na rotina dos serviços, inclusive a oferta de métodos não farmacológicos (MNF) de alívio da dor do parto nos centros obstétricos. Os MNF têm sido alvo de ensaios clínicos randomizados e pesquisas nos últimos anos, linha esta que tem surgido com a finalidade de combater a medicalização em excesso da atualidade, e incentivar o parto natural (Brasil, 2022).

Nas discussões de boas práticas no momento do trabalho de parto que têm ocorrido, há o estímulo para além do parto normal, mas de todo um contexto de assistência humanizada ao parto. Essa prática, segundo Silva, Santos e Passos (2022), objetiva resgatar o contato humano através do acolhimento e escuta da parturiente, diminuindo as intervenções desnecessárias. Ademais, humanizar o cuidado é acolher a mulher em todo ciclo gravídico-puerperal.

Sobre isso, houve uma modificação da Rede Cegonha para a Rede Alyne, através da Portaria Nº 5.350, de 12 de setembro de 2024. O nome atribuído no ano de 2024 homenageia uma mãe chamada Alyne da Silva Pimentel Teixeira, que, grávida de 6 meses, foi vítima de uma sucessão de negligências relacionadas ao atendimento materno-fetal, as quais ocasionaram o óbito fetal, bem como sua morte, em 16 de novembro de 2002, no Rio de Janeiro (Brasil, 2024). Esta ocorrência reforça um episódio de falta de humanização e acolhimento e precisa ser lembrado, pelos profissionais, para que estes se atentem sobre a importância de uma escuta qualificada nos mais diversos serviços de saúde no atendimento à gestante.

Em se tratando da Enfermagem Obstétrica, entende-se ser de uma relevância significativa para a obstetrícia, visto que esta equipe se encontra em contato direto com as parturientes, em todos os estágios do trabalho de parto. Sobre isso, Silva, Santos e Passos (2022) constataram, em suas pesquisas, que a Enfermagem tem respaldo legal e pode atuar plenamente em partos humanizados. Afirma ainda que, os cuidados de enfermagem requerem a busca de um profissional qualificado, especializado em Obstetrícia e envolvido pessoal e

profissionalmente em todo o processo da gestante. Nessa linha, as mulheres são aceitas com respeito e dignidade.

Diante disso, as Maternidades têm adotado as boas práticas de parto e nascimento, à exemplo do Hospital Universitário Ana Bezerra (Huab)/Ebserh-UFRN, que localizado no município de Santa Cruz, RN, é especializado na atenção à saúde da mulher e da criança, e formação profissional. Adicionalmente, tem suas características de natureza pública e integrante do Sistema Único de Saúde (SUS).

Por ser Hospital Universitário, permite a inserção de graduandos na assistência através de estágios curriculares e projetos de extensão. Dessa maneira, este trabalho decorreu da experiência de uma estudante da graduação de Enfermagem por meio de visita técnica na Maternidade modelo em humanização do parto, ancorado no projeto de extensão intitulado “Despertando saberes: incentivo ao parto natural no Huab/EBSERH-UFRN”.

OBJETIVO

Relatar a experiência de uma discente de graduação de Enfermagem do 9º período no Hospital Universitário Ana Bezerra.

RELATO DE EXPERIÊNCIA

A experiência, ocorrida no período de 31 de janeiro a 02 de fevereiro de 2024, foi ancorada no projeto de extensão da Escola de Saúde da UFRN intitulado “Despertando saberes: incentivo ao parto natural no Huab/EBSERH-UFRN”. Foram construídas fases de preparação para o conhecimento prévio

da vivência, por meio de reuniões com o corpo docente e profissionais, leituras em documentos formativos sobre a realidade visitada, acolhimento no hospital realizado pela Gerência de Ensino e Pesquisa e Avaliação final com o grupo de profissionais e gestores.

A visita técnica foi acompanhada pelo chefe do Setor de Ensino, e foi perpassada em todas as áreas do Huab, desde a área administrativa e de gestão, até as áreas assistenciais, iniciando pela recepção, e dando continuidade à sala de acolhimento e classificação de risco, ambientes de Pré-parto, Parto e Puerpério (PPP), Centro de Parto Normal (CPN), Alojamento Conjunto (AC), unidade pediátrica, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Centro Cirúrgico (CC), sala destinada ao acolhimento de mulheres vítimas de violência sexual, salas para consultas puerperais, entre outros.

Para melhor representação do que foi observado e organização do relato de experiência, foram elaborados três tópicos, a saber: Compreendendo os mecanismos de gestão do Huab/Ebserh-UFRN; Conhecendo os dispositivos da política de humanização no Huab/Ebserh-UFRN; Vivenciando o nascimento humanizado no Huab/Ebserh-UFRN.

Compreendendo os mecanismos de gestão do Huab/Ebserh-UFRN

A gestão do Huab/EBSERH-UFRN, ao longo dos últimos anos, tem fortalecido a atenção ao cuidado à mulher e à criança com a construção das linhas de cuidado nas respectivas áreas, fundamentadas na missão de: “prestar assistência materno infantil, qualificada e humanizada servindo a um ensino voltado para uma formação cidadã”. Neste contexto, intensificou o

desenvolvimento do trabalho interdisciplinar com a proposição de incorporação de saberes no exercício das ações em saúde e construção coletiva das práticas no cuidado e nos cenários de aprendizagem no desenvolvimento de habilidades e competências para os alunos do nível técnico, graduação e pós-graduação em saúde (HUAB, 2024-2028).

Percebe-se, sobretudo, o investimento na cultura institucional que perpassa por gestores e profissionais com a finalidade do Huab/Ebserh-UFRN, cada vez mais, se consolidar como referência em atenção humanizada para o Estado do Rio Grande do Norte (RN) e para o Brasil. Sendo assim, desde a década de 90 preocupa-se com a promoção de capacitação dos gestores e profissionais, por meio da educação permanente em saúde e alinha seus objetivos nas políticas públicas do Sistema Único de Saúde: Política Nacional de Humanização, Política de Educação Permanente e Redes de Atenção à Saúde, especialmente Rede Cegonha e recentemente a Rede Alyne.

Outra ferramenta importante se dá pela gestão compartilhada realizada com a participação dos colaboradores nos processos de planejamento estratégico, como também, por meio das discussões e decisões nos colegiados de gestão ampliado, das unidades funcionais, presentes no Modelo de Atenção da Assistência Hospitalar, preconizado pela EBSEERH para os Hospitais que gerencia, além do Modelo de Regulação Assistencial (MRA) que dá transparência ao acesso dos serviços oferecidos no HUAB/Ebserh-UFRN (HUAB, 2024-2028).

Com o objetivo de qualificar a assistência e o ensino foram implementados no serviço o Setor de Qualidade, Unidade de Ouvidoria, Setor de Hotelaria Hospitalar, Serviço de Psicologia Hospitalar e plantão psicológico para os

RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM
HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

colaboradores, além da Divisão de Logística e Infraestrutura Hospitalar, Unidade de Desenvolvimento de Pessoas, entre outros (HUAB, 2024-2028).

Alguns alcances foram importantes para o reconhecimento de uma política, destacando-se a titulação de Hospital Amigo da Criança em 1996, sendo recertificado em 2024, como Hospital Amigo da Criança e Amigo da Mulher, único do Estado do Rio Grande do Norte com a recertificação, sem pendência, ficando como referência de matriciamento para a Secretaria de Saúde Pública do Rio Grande do Norte (Sesap-RN).

No ano 2000 recebeu a outorga da premiação Galba de Araújo, hospital que realiza o parto humanizado. Foi agraciado ainda, em 2001, pela Fundação Banco do Brasil como instituição de Saúde que realiza Tecnologia Social. No ano de 2013 passou a ser gerenciado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), recebendo suporte nas áreas de gestão, infraestrutura, tecnologia e aquisição de recursos humanos (HUAB, 2024-2028).

Em 2024 foi implementado o CPN, único do Estado do Rio Grande do Norte, como também inauguração da Casa da Gestante, Bebê e Puérpera (CGBP). Estes cenários são fundamentais para qualificar a assistência ao parto realizado no HUAB, com o foco principal de respeito ao protagonismo da mulher, o acolhimento dos acompanhantes e a realidade de experiências formativas para alunos de nível técnico, graduação e pós-graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUAB, 2024-2028).

Ainda em busca de adesão à política de humanização assistencial, nos últimos três anos o hospital atingiu um percentual de mais de 95% do índice de satisfação dos

usuários, sendo um dos primeiros hospitais colocados na rede EBSERH. Outro alcance importante é estar sendo destacado como hospital de alto índice de conformidade reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nos dois últimos anos. Ainda em relação ao ensino em 2023 e 2024 o Hospital Universitário (HU) recebeu a certificação SUS Aqui Se Ensina e tem destaque como um dos HU's mais bem avaliados da rede EBSERH pelos residentes. Portanto, esses mecanismos de incentivo à qualidade na gestão, no cuidado e no ensino têm pautado o Huab/Ebserh-UFRN como diferencial no Sistema Único de Saúde e na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUAB, 2024-2028).

Conhecendo os dispositivos da política de humanização no Huab/Ebserh-UFRN

A Política Nacional de Humanização (PNH) existe desde 2003, com o objetivo de modificar as práticas de atenção e gestão no SUS, promovendo a participação de usuários, trabalhadores e gestores em prol do desenvolvimento de autonomia e transformação da realidade (Brasil, 2003).

Neste contexto de direcionamento e embasados na vocação institucional de prestar assistência ao nascimento e a criança, o hospital foi se qualificando nos processos de cuidado, levantando prioridades como capacitação/sensibilização dos profissionais, participação dos usuários na melhoria dos processos e nas práticas humanizadas, tendo um suporte importante no que se refere aos mecanismos de gestão e uma preocupação na qualificação de pessoas e na melhoria da ambiência.

Este equipamento de saúde, desde o ano de 1996, já realizava práticas diferenciadas, sem necessariamente o entendimento de estar inserido em uma política, mas apresentava-se com uma vocação, facilitada pela localização no interior do estado do RN, por ser um hospital que pertencia a UFRN, como principal objetivo de extensão através do Centro Rural de Treinamento e Ações Comunitárias (CRUTAC) e por prestar assistência ao parto, apresentando-se com saberes coletivos no contexto de equipe.

Sendo assim, alguns dispositivos conceituados com a PNH foram encontrados em ações que o serviço desenvolve em sua rotina hospitalar, a destacar: visita aberta; acolhimento; métodos não farmacológicos de alívio da dor; caixinhas de críticas e sugestões e ouvidora, ambiência; presença do acompanhante no parto; incentivo a liberdade de posição do parto; presença de doulas no parto; dieta livre no trabalho de parto; trabalho em equipe multiprofissional; e a presença de um grupo de mães orientadoras da comunidade.

Com o passar dos anos, novas estratégias foram incorporadas na assistência à mulher em processo de parto e neste contexto, surgem os ambientes PPP como estruturas adequadas e confortáveis, e os CPN, como uma extensão do PPP, mas com o diferencial de que a coordenação é realizada pelo enfermeiro obstétrico, respeitando o protocolo de risco dos partos naturais (HUAB, 2024-2028).

As gestantes do pré-natal de risco habitual e do pré-natal de alto risco têm a oportunidade de conhecer a maternidade, como também conhecer parte da equipe que vai assisti-la no processo de parto. É oferecido ainda para as gestantes a oportunidade de construir o plano de parto, quando realizam o pré-natal no hospital. As mulheres vivenciam ainda o pré-natal

RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA coletivo, favorecendo a troca de experiências. Neste contexto é inserido o pré-natal do homem, trazendo este companheiro para junto do processo de gestar, parir e maternar.

Quadro 1. Política de Humanização da Assistência do HUAB

POLÍTICA DE HUMANIZAÇÃO DO HUAB
PRIMEIRO LUGAR NA REDE EBSERH NO ÍNDICE DE HUMANIZAÇÃO - 2023
PRIMEIRO CENTRO DE PARTO NORMAL DO ESTADO DO RN
PIONEIRO NA UTILIZAÇÃO DA ANALGESIA DO PARTO
HOSPITAL AMIGO DA CRIANÇA E AMIGO DA MULHER
CLASSIFICAÇÃO DE ALTA CONFORMIDADE PELA ANVISA
CERTIFICAÇÃO "SUS AQUI SE ENSINA" EM 2023 E 2024
PRIMEIRO LUGAR NO ÍNDICE DE TRANSPARÊNCIA ATIVA DO CGU
IMPLANTAÇÃO DA PRIMEIRA RESIDÊNCIA EM ENFERMAGEM OBSTÉTRICA DO RN
SEGUNDO MELHOR ÍNDICE DE SATISFAÇÃO DOS RESIDENTES DA EBSERH
PESQUISA DE SATISFAÇÃO DOS USUÁRIOS MAIOR DE 95%, ULTRAPASSANDO A MÉDIA NACIONAL
DISPONIBILIZAÇÃO DA CARTA DE SERVIÇO AO CIDADÃO
CASA DA GESTANTE, BEBÊ E PUÉRPERA

Fonte:

Elaborado pela autora

Vivenciando o nascimento humanizado no HUAB/Ebserh-UFRN

Ao entrar no Hospital, foi possível conhecer a recepção e as salas de acolhimento e classificação de risco. Nestas, o profissional da Enfermagem acolhe a parturiente, questiona o motivo de ter ido ao Hospital, e afere os sinais vitais. De acordo com esses dados e queixas da usuária, o enfermeiro classifica o risco para que haja uma gradação de prioridades na

seqüência de atendimentos. Há também, uma sala para o atendimento de urgências obstétricas que possam vir a surgir.

Através da vivência prática com o profissional que estava de plantão, foi possível compreender a importância de se ter salas específicas para tais atendimentos. De acordo com Duarte, et. al (2021), a enfermagem no cuidado aos pacientes em emergências, reconhece que cada minuto pode ser decisivo para o desfecho clínico. Assim, a classificação de risco surge como ferramenta essencial para a identificação precoce de pacientes graves e com isso, haver uma priorização do atendimento e otimização dos recursos disponíveis. Foi observado que desde a classificação de risco, há a humanização da assistência.

Em prosseguimento, apesar de ter visitado todas as dependências do hospital e entender os fluxos, o foco era conhecer e ter uma aproximação com os locais em que há a vivência do parto natural. Assim, houve muito aprendizado nos CPN, ambientes PPP, alojamento conjunto, além disso, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Unidade de Cuidados Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo), além da Unidade de Cuidados Intermediário Canguru (UCINCa), onde foi vivenciado a experiência do Método Canguru como estratégia singular na recuperação do recém-nascido internado.

Inicialmente, no Centro de Parto Normal, localizado no mesmo espaço do PPP, foi notável a forte presença da Enfermagem Obstétrica e sua liderança, e isto se deve ao fato dos CPN serem liderados pelo enfermeiro obstétrico. Este tem autonomia e gestão que impactam diretamente na satisfação do atendimento pela usuária.

Além disso, foi compreendido, nessa experiência, que se trata de um ambiente voltado para um parto pautado no incentivo às boas práticas de parto e nascimento e que o enfermeiro assiste à mulher na sua integralidade com todos os dispositivos presentes no PPP. O nascimento é realizado, a depender da escolha da mãe em posição desejada e entre elas pode-se escolher o parto na água, que tem trazido o profissional da enfermagem para um patamar de cuidado diferenciado na assistência ao parto natural. A criação dos CPN, pela Portaria nº 11 de 2015, no Brasil, teve o objetivo de adotar estratégias para qualificar a atenção obstétrica (Brasil, 2015).

Em continuidade, foi visitado os ambientes PPP, local em que houve mais práticas, pelo maior tempo de visita na referida localidade. Este trata-se de um quarto, no hospital, equipado para receber e acompanhar a gestante durante todo o processo de parto. Foram visitados oito quartos, e neles, há a acomodação da gestante e do acompanhante.

Trata-se de um quarto bem estruturado, com banheiro, climatizado, com cama PPP, uma poltrona, e berço aquecido para o recém-nascido. Há, também, uma imagem, em cada quarto, com as diferentes posições que a mulher pode escolher durante o trabalho de parto. Foi visível que, na rotina, ao acolhê-la, a enfermeira que a acompanhará, explica sobre seus direitos e que esta pode adotar quaisquer posições e mudá-la, se assim desejar; além de emponderá-la sobre o processo de trabalho de parto, já que é a protagonista.

Durante os dias acompanhando mulheres nos quartos de PPP, foram absorvidas diversas informações baseadas em evidências científicas sobre o processo fisiológico das contrações uterinas e o parto em si, mas sobretudo, sobre a humanização do parto, que permeia desde a chegada da

gestante com seu acompanhante, até a saída para outra unidade ou alta. Foi compreendida a humanização como sendo um conjunto de detalhes que, ao final do processo parturitivo, trazem o significado da vivência no parto.

Alguns detalhes foram observados na referida vivência: deve-se perguntar acerca do plano de parto e como a mulher deseja parir; questionar sobre qual será o nome do recém-nascido que está por vir; explicar sobre a liberdade de posição no parto, mostrando imagens; explicar o que é esperado acontecer e quais os estágios do trabalho de parto, quantas vezes forem preciso; segurar a mão da gestante e dar força, mostrando-a que é capaz; fazer a “árvore da vida”, demonstração de carinho e felicitações da equipe para o bebê que chegou ao mundo e sua família; ofertar, à mulher, seus direitos; viabilizar a oportunidade do pai estar no parto e cortar o cordão umbilical; fazer acontecer e explicar os benefícios da hora ouro; acima de tudo, respeitá-la e acolhê-la naquele momento.

Foi no CPN, quartos de PPP e corredor das práticas alternativas que foram vividas as experiências mais marcantes: a utilização dos métodos não farmacológicos de alívio da dor no parto, como a musicoterapia, penumbra, espaldar, caminhadas e bola suíça; e o parto normal, desde a fase ativa até o período de Greenberg.

Ao entrar no quarto, a enfermeira de plantão que geria aquele período, apresentou a estudante à parturiente e pediu permissão para que a aluna pudesse observar, pois a mulher precisa estar à vontade em seu processo de parto. Além da experiência de um parto humanizado, foi notável a autonomia e destaque dos residentes de enfermagem obstétrica, que se

sobressaíram, resultado de um hospital universitário que forma profissionais de excelência.

Após vivenciar os CPN e PPP, houve experiências enriquecedoras no alojamento conjunto e no posto de coleta de leite humano. Com relação ao primeiro, foi visto que é um espaço destinado à permanência, por 24 horas, do recém-nascido sadio e sua mãe, logo após o nascimento. Nele, o binômio é observado, e o que chamou a atenção foi a educação em saúde que ocorre da equipe de enfermagem com as usuárias.

Há o primeiro banho do recém-nascido, e nele, há instruções para a mãe que pode estar vivenciando aquela experiência pela primeira vez; há também as instruções quanto à pega no processo de aleitamento materno. Além disso, há a realização dos testes de triagem neonatal e a imunização da hepatite B e BCG. Outra iniciativa importante é a realização do registro de nascimento do bebê no ambiente hospitalar, realizado pelo cartório.

Já com relação ao segundo, refere-se a um espaço, no hospital, em que os profissionais responsáveis explicaram a importância e o quanto dependem das doações de leite humano para mulheres que não podem amamentar seus filhos, ou para ser doado a bebês de baixo peso ou prematuros. Além disso, explicaram como ocorre a captação e processamento do leite, e a verdadeira missão: incentivar o aleitamento materno.

Para concluir as visitas, foram perpassadas, de maneira mais breve, pela Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Centro Cirúrgico. A UTIN tem uma estrutura boa para receber os recém-nascidos, e durante todo o espaço físico, foi percebida a presença de desenhos e imagens nas paredes como uma forma de humanizar aquele local que, por vezes,

poderia ser triste e solitário. Foram vistos recém-nascidos de baixo peso e extremo baixo peso, recém-nascidos prematuros, e o ponto mais relevante: a utilização do Método Canguru como uma forma de incluir a participação da família no processo de recuperação do bebê.

Já no Centro Cirúrgico, foi visualizada uma cirurgia cesariana, com desfechos satisfatórios. Neste contexto também foi observado a humanização do nascimento, com a presença do acompanhante, o estímulo a hora ouro e todos os cuidados humanizados vivenciados na experiência do parto natural, dentro de sua especificidade. A experiência de realizar uma visita técnica à Maternidade permitiu que a estudante conseguisse participar do processo cirúrgico, além do parto natural, sendo uma vivência extremamente rica, pois possibilitou observar o procedimento em si, e foi percebida a humanização presente em todos os ambientes.

REFLEXÃO SOBRE A EXPERIÊNCIA

A experiência no Huab/Ebserh-UFRN ressignificou um olhar humanizado que não foi visto em outros locais de estágio durante a graduação, até então. Durante as disciplinas teórico-práticas, como Saúde da Mulher e Neonatal, foi apresentada o que seria a humanização da assistência, em teoria, porém quando se tratou de prática, foram vistas situações, nos serviços de saúde, que, segundo os documentos de referência nacionais, deveriam ser eliminadas da rotina dos serviços.

Vivenciar e entender todos os processos de parto e nascimento, e a saúde neonatal, juntamente com a humanização, abriu olhares que antes não existiam. Além

disso, houve o entendimento da importância de um Hospital Universitário para o ensino e pesquisa, visto que permite ao estudante de graduação ou residente aprender com a prática, se inserir no ambiente de trabalho, e aperfeiçoar o pensamento clínico e crítico diante dos casos.

A compreensão sobre o processo de parir no Huab/Ebserh-UFRN favoreceu a desconstrução de uma assistência ao parto tecnicista, intervencionista, medicalocêntrica, focada nos profissionais, ao mesmo tempo em que favoreceu a construção de uma conexão das evidências científicas com a prática. Além disto, foi possível desenvolver o entendimento de que, apesar de ainda serem poucos os locais de excelência, ao serem conhecidos, passam a ser motores impulsionadores para processos formativos que poderão transformar os nascimentos.

Portanto, foi relevante o reconhecimento das boas práticas e como estas impactam na vida da gestante e sua família a partir da experiência no hospital. O conteúdo vivenciado na presente experiência está em consonância com os diversos escritos existentes que tratam da humanização. Nessa vertente, se referencia, tanto escritos nacionais de referência, como a Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal (2022), quanto outros estudos que estão nesta mesma linha, como o de Oliveira e Martins (2024), os quais reconhecem que as práticas desumanizadas podem resultar em experiências negativas e traumas para a mulher, sublinhando a necessidade de respeitar sua autonomia e proporcionar um atendimento individualizado.

CONCLUSÕES

É de extrema relevância o incentivo, por uma Maternidade Universitária, às boas práticas de parto e nascimento. Esta experiência fortalece a prática embasada na política nacional de humanização e reconhece a importância de indicadores favoráveis para proporcionar nascimentos saudáveis. O trabalho da gestão, dos colaboradores, professores são fundamentais para o cultivo de uma cultura institucional adequada a práticas inovadoras e humanizadas.

É importante que outros discentes tenham a oportunidade de vivenciar experiências significativas no processo de nascimento e que impactam na vida profissional, numa perspectiva de possibilidade concreta para a melhoria da assistência no ciclo grávido-puerperal e da criança neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/>. Acesso em: 15 de jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Humanização - HumanizaSUS**. Brasília, DF: MS, 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/humanizasus>. Acesso em: 7 fev. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede Alyne**: conheça a história da jovem negra que deu nome ao novo programa de cuidado integral à gestante e bebê. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/setembro/rede-alyne-conheca-a-historia-da-jovem-negra-que-deu-nome-ao-novo-programa-de-cuidado-integral-a-gestante-e-bebe>. Acesso em: 7 fev. 2025.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 5.350, de 12 de setembro de 2024. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2024. Disponível em:

RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM
HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2024/prt5350_13_09_2024.html. Acesso em: 7 fev. 2025.

BRASIL. Portaria nº 11, de 7 de janeiro de 2015. Estabelece as diretrizes para a implantação de Centros de Parto Normal (CPN) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 8 jan. 2015. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0011_07_01_2015.html. Acesso em: 7 fev. 2025.

DUARTE, T. L. *et al.* A importância da classificação de risco nos serviços de urgência e emergência. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, p. 5-43, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p5849-5858>.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANA BEZERRA (HUAB). Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. **Plano Diretor Estratégico 2024-2028**. Santa Cruz: EBSERH, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/huab-ufm/governanca/gestao-estrategica/plano-diretor-estrategico-pde>. Acesso em: 5 fev. 2025.

MEDEIROS, R. O. *et al.* Análise e reflexões sobre os fatores de risco associados ao parto cesárea: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Caderno Pedagógico** – Studies Publicações e Editora Ltda, Curitiba, v. 21, n. 9, p. 1-20, 2024. DOI: <https://doi.org/10.54033/cadpedv21n9-122>.

Disponível em: <https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/cadped/article/view/7744/4714>. Acesso em: 7 fev. 2025.

OLIVEIRA, G. L.; MARTINS, W. Humanização do parto: o impacto da assistência de enfermagem na saúde materna. **Periódicos Brasil. Pesquisa Científica**, v. 3, n. 2, p. 2032-2048, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.255>. Disponível em: <https://periodicosbrasil.emnuvens.com.br/revista/article/view/255/244>. Acesso em: 7 fev. 2025.

SILVA, A. C.; SANTOS, K. A.; PASSOS, S. G. Atuação do enfermeiro na assistência ao parto humanizado: revisão literária. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 10, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.55892/jrg.v5i10.349>. Disponível em: <https://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/349/425>. Acesso em: 15 jan. 2025.

RESSIGNIFICANDO A PRÁTICA DISCENTE NA MATERNIDADE MODELO EM
HUMANIZAÇÃO DO PARTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA
SILVA, L. N. A.; CARVALHO, G. M. Análise da situação atual do parto
cesárea no Sistema Único de Saúde. **Brazilian Journal of Health Review**,
Curitiba, v. 6, n. 3, p. 10873-10881, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-195.

Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60150/43478>. Acesso em: 15 jan. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Recomendações da OMS
para a condução do trabalho de parto**. Genebra: WHO, 2015. Disponível
em:

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_por.pdf. Acesso em: 15 jan. 2025.



GENÉTICA - Biotecnología

CAPÍTULO 7

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Vinicius Bispo da SILVA ¹

Claysllanner Paola da SILVA ¹

Anna Luiza Pereira COSTA ¹

Daniele Diniz da SILVA ¹

Christina PACHECO ²

¹ Graduandos do Curso de Biomedicina, UFPB; ² Orientadora/Professora Visitante do Departamento de Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, UFPB.
vinicius.bispo@academico.ufpb.br

RESUMO: A cardiomiopatia hipertrófica é uma condição genética relacionada principalmente a componentes do sarcômero, cujas mutações levam a uma contratilidade maior do que a fisiológica, o que induz a mudanças nos miócitos cardíacos que acabam culminando no padrão patológico típico desta doença. O exercício físico ainda é uma variável da cardiomiopatia hipertrófica pouco elucidada, com vertentes considerando-o como benéfico a esta desordem, enquanto outras como maléfica. Este trabalho teve como objetivo principal verificar como a prática de exercício físico pode influenciar na cardiomiopatia hipertrófica por meio de análise *in silico*. Para tal, foi realizado enriquecimento entre os genes modulados pelo exercício e a via da cardiomiopatia hipertrófica com o auxílio do WebGestalt e de banco de dados de microRNAs. Além disso, foi feita a análise desta interseção principalmente com o auxílio das ferramentas de bioinformática

STRING e KEGG. Foi observado que o exercício físico provoca alterações positivas, como integração com meio externo, metabolismo de ácidos graxos, resposta contra estresse oxidativo e diminuição nos níveis de Ca^{2+} ; mas também a alterações negativas, como diminuição da ação de AMPK e aumento de fatores externos geradores de hipertrofia. Apesar desses achados, muitas variáveis podem ser observadas entre diferentes pessoas, o que faz com que a recomendação da prática de exercício físico deva ser algo individual.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica. Exercício Físico. Regulação da Expressão Gênica. Biologia Computacional.

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a desordem genética causadora de cardiomiopatia mais frequente do mundo, tendo uma incidência média entre a população adulta de 1:500. Essa condição também é conhecida por doença do sarcômero, visto que ela é gerada por proteínas do sarcômero mutadas que modificam a conformação destas unidades contráteis. Assim, CMH pode estar relacionada a mutações nos filamentos grossos ou nos finos (Antunes; Scudeler, 2020).

Genes que codificam proteínas formadoras de filamentos grossos dos sarcômeros cardíacos, quando mutados, podem ser capazes de aumentar a atividade ATPásica ou de aumentar a quantidade de cabeças de miosinas ligáveis aos filamentos finos. Já os genes que produzem proteínas formadoras de filamentos finos dos sarcômeros cardíacos, quando mutados, podem ser capazes de aumentar a afinidade destas proteínas

por Ca^{2+} . Essas alterações são capazes de levar a mudanças estruturais no coração (Marian, 2021).

As mudanças patológicas no miocárdio levam a prejuízos nas funções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, desconfiguração das cúspides da valva mitral e mudanças hemodinâmicas. O nível do avanço dessas alterações é o que gera os sinais e sintomas presentes em portadores de CMH, os quais podem ser desde assintomáticos até sofrerem com morte súbita cardíaca (Antunes; Scudeler, 2020).

Entretanto, mesmo que CMH seja uma das cardiopatias genéticas mais comuns na população, muitos de seus aspectos ainda não estão bem elucidados. Isso ocorre, em parte, pelos diversos genótipos associados à CMH. Apesar de ser conhecida como a doença do sarcômero, muitas variantes patogênicas de diferentes genes já foram relacionados ou têm potencial de serem causadores dessa condição (Marian, 2021).

No entanto, alguns genes possuem uma correlação mais bem estabelecida do que outros. O gene *MYH7*, que codifica a cadeia pesada de miosina mais frequente no coração, é um bem reportado causador de CMH, visto que 20% de todos os casos de CMH são gerados por variantes patogênicas deste gene. Outro gene com uma forte correlação com essa condição é o *MYBPC3*, que codifica a Proteína C de ligação à miosina cardíaca, proteína esta que permite a associação de miosina e actina no sarcômero. Dos casos de CMH, 20% estão relacionados a variantes patogênicas desse gene. Outros genes também possuem uma correlação com CMH, apesar de mais fraca, como outros genes dos filamentos grossos, genes

de filamentos finos, linha Z, linha M, proteínas associadas ao sarcômero e reguladores de Ca^{2+} no cardiomiócito (Marian, 2021).

Essa ampla variação genotípica também é acompanhada por numerosos fenótipos. Essa alta quantidade de fenótipo ocorre devido ao conjunto de outros fatores genéticos e comportamentais que estão entre a variante patogênica central e as alterações presentes em CMH. Assim, quanto mais condicionantes um portador possui, mas complicações irão ser somadas a variante patogênica central (Marian, 2021).

Dito isso, o exercício físico é uma das variáveis cuja contribuição à CMH não é bem elucidada. A prática de exercício físico já foi reportada como um fator para morte cardíaca súbita em atletas com CMH. Por isso, exercícios físicos, principalmente os de alto impacto, são atualmente desaconselhados para portadores de CMH (Antunes; Scudeler, 2020).

Por outro lado, o sedentarismo é um bem-reportado modificador negativo do sistema cardiovascular e de parâmetros hemodinâmicos, o que pode levar a uma piora do quadro de CMH. Além disso, alguns estudos vêm demonstrando que a correlação feita entre morte súbita em CMH e exercício físico é superestimada e que exercícios físicos até podem melhorar a saúde de alguns portadores de CMH (Basu; Malhotra; Papadakis, 2020).

Apesar dessas divergências de dados encontradas sobre exercício físico e CMH, a prática de exercício físico é uma conhecida geradora de mudanças na expressão de genes,

tornando alguns mais ou menos expressos do que uma pessoa sedentária (Martin *et al.*, 2021).

Diante disso, a observação da interseção entre as alterações na expressão gênica provocadas pelo exercício físico e a via molecular da cardiomiopatia hipertrófica pode contribuir na avaliação do exercício como um fator modificador do fenótipo desta condição.

Este trabalho teve como objetivo principal verificar como a prática de exercício físico pode influenciar na cardiomiopatia hipertrófica por meio de análise *in silico*. Para tal, os objetivos específicos compreenderam: observar a interseção entre genes com expressão alterada pelo exercício físico e padrão gênico da cardiomiopatia hipertrófica; examinar redes regulatórias por microRNAs, ou miRNAs, associados ao exercício físico com potencial ação da via da cardiomiopatia hipertrófica; e avaliar a participação dos genes deflagrados na interseção na condução da cardiomiopatia hipertrófica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O catálogo Fitnoma de Martin *et al.* (2021) apresenta 5.147 genes cuja expressão foi alterada pelo exercício físico, com genes codificantes e não codificantes. Com isso, houve necessidade dessa lista passar por um processo de triagem para observar quais destes genes estão relacionados à CMH.

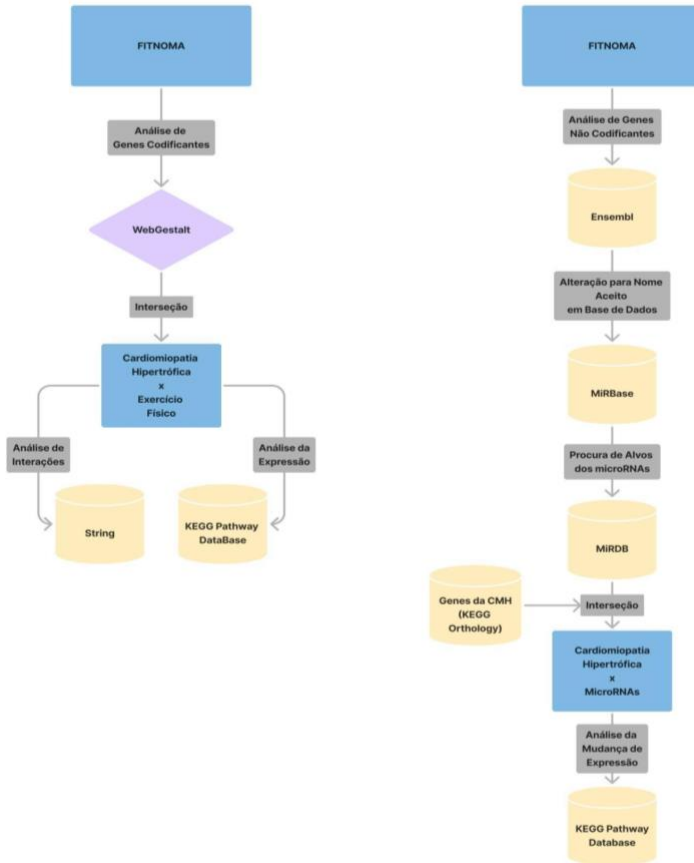
Primeiramente foi realizada uma análise voltada aos genes codificantes, a qual está resumida no fluxograma à esquerda na Figura 1. Assim, a definição de genes de interesse para o estudo ocorreu a partir da plataforma WebGestalt

(Elizarraras *et al.*, 2024), na qual foi inserido os nomes dos genes presentes no Fitnoma e foi pedido para que o sistema realizasse uma análise representativa do conjunto de genes com as vias presentes no KEGG (Kanehisa *et al.*, 2025). Após isso, foi possível determinar a interseção de genes alterados no exercício físico com aqueles relacionados à CMH.

Com essa interseção, foi possível examinar como esses genes interagem entre si, suas relações de proximidade, conexões com fenótipos patológicos, entre outros aspectos, por meio da ferramenta de bioinformática STRING (Szklarczyk *et al.*, 2023), sendo utilizado uma taxa mínima de confiança entre interações de 0,700. Além disso, a mudança de expressão encontrada no catálogo Fitnoma (Martin *et al.*, 2021) dos genes presentes na interseção foi transferida para a plataforma KEGG Pathway Database (Kanehisa *et al.*, 2025) para que fosse possível verificar a influência no fenótipo gerada pelo exercício físico.

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Figura 1. Fluxograma da análise bioinformática da interseção entre CMH e exercício físico. Os dois protocolos avaliaram genes codificantes (à esquerda na figura) e não codificantes (à direita na figura).



Fonte: autoria própria.

Também foi realizada uma análise voltada aos genes que não codificam proteínas, especificamente aos miRNAs, a qual está descrita resumidamente no fluxograma à direita na Figura 1. Para tal, houve a necessidade de separar uma lista a parte de genes produtores de miRNAs. A partir dessa lista, os nomes dos genes tiveram que ser alterados, com uso da plataforma Ensembl (Dyer *et al.*, 2025), para uma outra configuração aceita pelo banco de dados posteriormente utilizado.

Uma vez alterada nomenclatura *MIR-* para *hsa-mir-*, foi possível tomar uso do miRBase (Kozomara; Birgaoanu; Griffiths-Jones, 2019) para observar quais miRNAs maduros são formados a partir daquele gene. A partir dos miRNAs maduros, foi possível utilizar a plataforma miRDB (Chen; Wang, 2020) para verificar seus alvos, usando como ponto de corte uma pontuação de previsão mínima de 90. Com isso, foi realizada uma interseção entre os genes da via da CMH disponibilizados pela plataforma KEGG Orthology (Kanehisa *et al.*, 2025) com a lista de miRNAs e seus alvos.

A partir dessa interseção, foi utilizado o banco de dados KEGG PATHWAY Database (Kanehisa *et al.*, 2025) para estudar a atuação dos miRNAs na mudança de expressão proteica e outros fenótipos associados à interseção CMH e exercício físico. Uma nova etapa de análise de enriquecimento foi feita com a ferramenta STRING. A via da CMH foi colorida usando a ferramenta “color” da base de dados KEGG de acordo com a regulação gênica e proteica para permitir uma análise visual da regulação da via.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de enriquecimento demonstrou que, entre as interseções mais prováveis com as vias do KEGG (Kanehisa *et al.*, 2025), a da via da CMH com o Fitnoma é a 21ª interseção mais forte, tendo uma taxa de descoberta falsa (FDR) de $8,3396.10^{-8}$ e um valor P de $4,9754.10^{-9}$. De todos os 97 produtos gênicos presentes na via da CMH, 54 deles foram encontrados no Fitnoma.

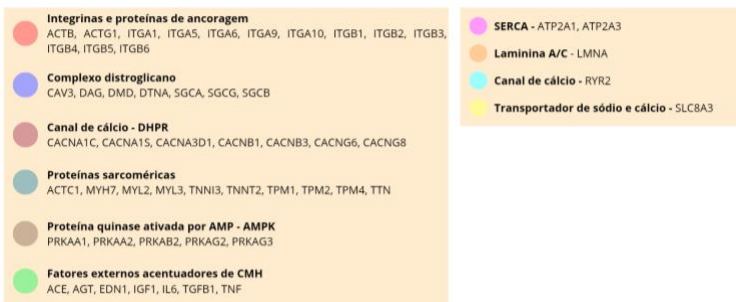
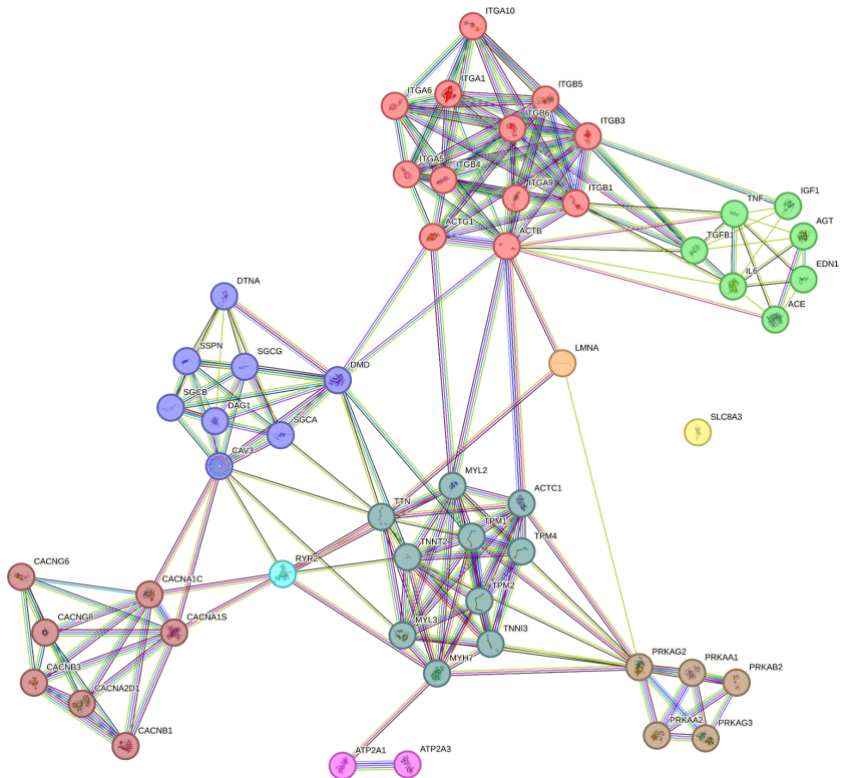
Essa lista derivada do enriquecimento foi transferida à ferramenta STRING (Szklarczyk *et al.*, 2023), a qual deu origem a rede de interação proteína-proteína (Figura 2). A partir da distribuição de interações entre diferentes grupos de genes, foi encontrado 10 grupos gênicos, também listados na Figura 2.

Análises adicionais de enriquecimento, feitas usando a ferramenta STRING, observaram relações entre os genes regulados pelo exercício físico com alguns fenótipos, com as relações mais fortes apresentadas na Figura 3. Dentre esses fenótipos estavam os de morte súbita, morte cardíaca súbita, fibrilação atrial, arritmia supraventricular e arritmia ventricular, os quais são problemas cardíacos experienciados por portadores de CMH, principalmente aqueles com um alto nível de comprometimento (Antunes; Scudeler, 2020). Isso indica que, além de atuar na via da CMH, o exercício tem potencial de regular a expressão das vias desses distúrbios.

A mudança da expressão gênica desencadeada pelo exercício físico nos genes da CMH foi avaliada no KEGG Pathway Database (Kanehisa *et al.*, 2025), gerando a Figura 4.

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

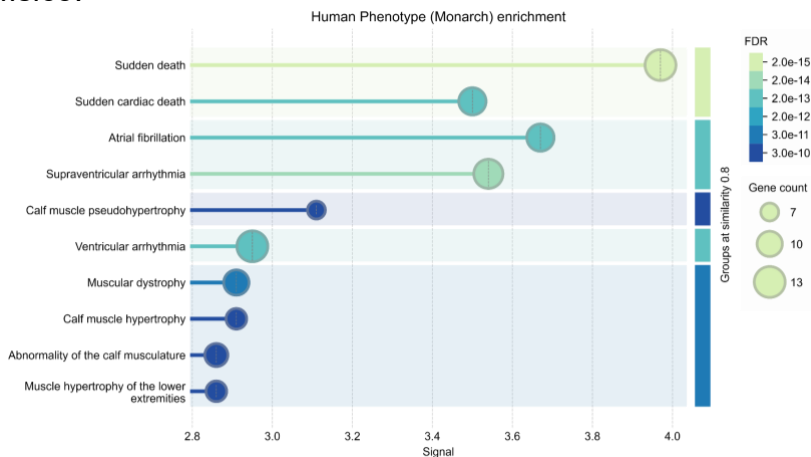
Figura 2. Interações dos genes da interseção CMH e exercício físico.



Fonte: autoria própria, utilizando a ferramenta STRING.

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Figura 3. Fenótipos associados à interseção CMH e exercício físico.



Fonte: autoria própria, utilizando a ferramenta STRING.

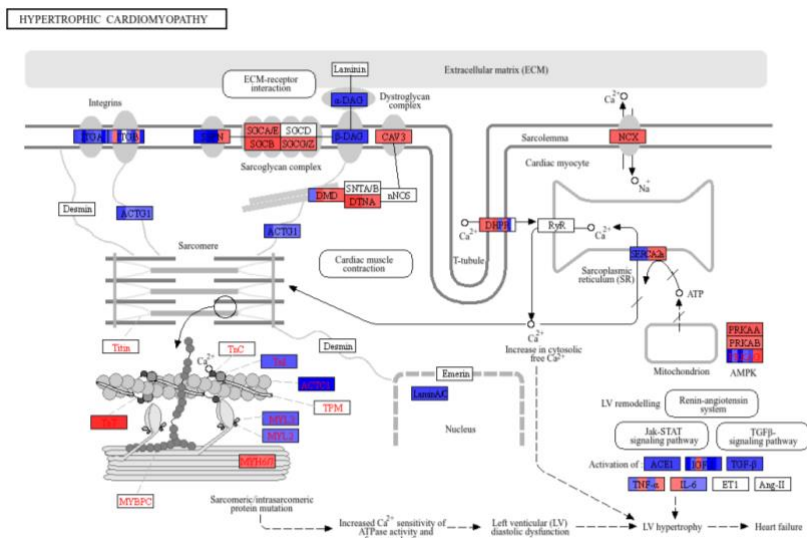
Integrinas não são somente proteínas importantes na formação do citoesqueleto, mas também na ligação da célula com a matriz extracelular (MEC) e em vias de comunicação entre células. Apesar disso, integrinas e outras proteínas relacionadas na comunicação com o meio externo são hipoexpressos em CMH, principalmente em CMHs obstrutivas, quando comparados a indivíduos normais. Essa diminuição na comunicação entre cardiomiócitos e outros componentes é uma das possíveis causas da fibrose desorganizada típica de CMH (Hsieh et al., 2022; Codden; Chin, 2022). Dessa forma, o aumento da expressão de integrinas gerada pelo exercício físico pode diminuir o avanço de uma fibrose desorganizada.

Outro grupo gênico importante foi o complexo distroglicano, o qual realiza, igualmente às integrinas, a

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

conexão de células com a MEC. Esse complexo possui um papel essencial em músculos estriados, porque permitem uma integração forte o suficiente com a MEC que impedem o surgimento de deformidades na morfologia dos miócitos devido a suas contrações potentes. Tanto que mutações em proteínas do complexo distroglicano são associados a distrofias musculares e cardiopatias (Sciandra; Bozzi; Bigotti, 2023).

Figura 4. Via da CMH com modificações fenotípicas geradas pelo exercício físico.



Hipoexpresso **Hiperexpresso**

Fonte: autoria própria, baseado na via do KEGG.

A CMH é conhecida por realizar contrações desbalanceadas que geram deformidades nos cardiomiócitos não preparados para suportá-las (Marian, 2021). Com isso, a

maior expressão desses genes poderia ser interessante para tornar o cardiomiócito hábil em responder contra um sarcômero com uma força intensificada. O exercício se mostrou ser um regulador negativo em grande parte dos genes, o que pode não ser tão interessante a portadores de CMH.

Uma proteína do citoesqueleto presente na interseção CMH e exercício físico, a laminina A/C é encontrada principalmente no núcleo de células diferenciadas, diminuindo a expressão genética da parte do genoma mais conectado a ela. Em cardiomiócitos, núcleos com menores quantidades de laminina A/C desenvolviam problemas coronarianos e hemodinâmicos antecipadamente (Tiwari *et al.*, 2024). Como laminina A/C é hiperexpressa em exercício físico, isto pode retardar o desenvolvimento de complicações cardíacas.

A diminuição nos níveis citoplasmáticos de Ca^{2+} pode induzir à diminuição da contratilidade de sarcômeros, já que este íon é uma componente importante para que haja uma contração. Assim, isso poderia induzir a uma menor quantidade de injúrias relacionadas dos sarcômeros em CMH, os quais contraem além do necessário nesta condição (Marian, 2021). Tendo isso em vista, sob a regulação dos níveis de Ca^{2+} no cardiomiócito, o exercício físico foi relacionado a 4 grupos gênicos: canal de cálcio - DHPR, canal de cálcio - RYR2, transportador Na^+/Ca^{2+} - NCX e transportador de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático - SERCA.

Contudo, RYR2 não possuiu nenhuma intervenção significativa pelo exercício e o gene relacionado ao SERCA teve resultados contraditórios, com algumas referências dando-o como hiperexpresso pelo exercício, enquanto outros

hipoexpresso. Em relação à NCX, esse transportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ age principalmente quando há uma grande concentração de Ca^{2+} citoplasmático, levando-o para o meio extracelular. Existem 3 tipos de NCX que são codificados pelos genes *SLC8A1*, *SLC8A2* e *SLC8A3*. De acordo com a plataforma NCBI Gene, somente *SLC8A1* é expresso significativamente no coração, *SLC8A2* e *SLC8A3* são expressos em encéfalo e músculos. Como somente o gene *SLC8A3* é regulado pelo exercício físico, isso indica que o exercício pouco alteraria a expressão de transportadores NCX no coração. Por fim, DHPR, um canal de Ca^{2+} dependente de voltagem, possui várias de suas subunidades hipoexpressas pelo exercício físico.

Com isso, somente 1 grupo gênico que regula dos níveis de Ca^{2+} associado ao exercício apresenta ter uma correlação realmente relevante ao contexto. Assim, o exercício físico é somente capaz de diminuir a entrada de Ca^{2+} na propagação do potencial de ação entre os cardiomiócitos devido a diminuição do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem DHPR.

O grupo gênico relacionado ao sarcômero, de acordo com as análises, esteve associado com a diminuição da expressão de 2 proteínas sarcoméricas, enquanto aumentou a expressão de 4 proteínas sarcoméricas. A regulação positiva dos genes relacionados ao sarcômero pode levar a maiores desbalanceamentos no cardiomiócito, sendo eles os associados pelo STRING com os fenótipos encontrados nas complicações cardíacas. Contudo, a diminuição da expressão de *MYH7* pode ser algo positivo, visto que ele é um dos genes mais comumente relacionados à CMH (Marian, 2021).

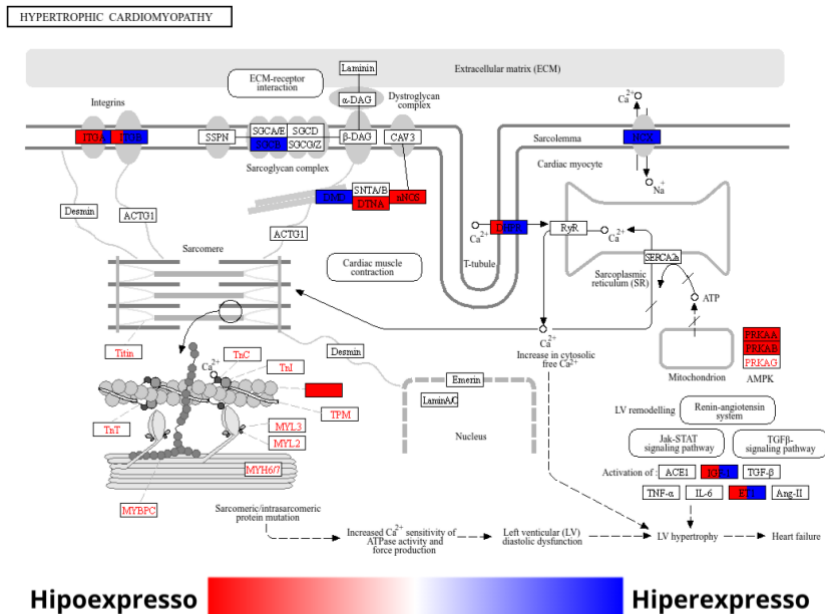
AMPK é uma quinase que, quando ativada, ativa processos que geram ATP, induzindo também ao consumo de glicose e lipídeos. Além disso, AMPK inibe vias de consumo de energia, diminuindo a biossíntese de biomoléculas e inibindo mTOR, proteína responsável pelo crescimento e reprodução celular (Trefts; Shaw, 2021). Uma hiperexpressão dessa enzima seria interessante em portadores de CMH, pois essa condição leva a um consumo exacerbado de ATP pelos sarcômeros, a uma produção diminuída de energia e a um crescimento patológico dos cardiomiócitos (Marian, 2021). O exercício físico provocou a hipoexpressão de 2 subunidades da enzima AMPK, o que pode induzir a consequências negativas pela diminuição da produção de energia e ao estímulo de crescimento desregulado.

De acordo com Kanehisa *et al.*, 2025, são reconhecidas como fatores acentuadores de CMH aquelas proteínas capazes de gerar remodelamento do ventrículo esquerdo cardíaco, sendo fatores externos para o seu crescimento. Dos 7 fatores acentuadores de CMH, 5 foram hiperexpressos pelo exercício físico, o que demonstra que o exercício pode induzir a uma hipertrofia do ventrículo esquerdo acentuado por estes fatores externos.

A análise de genes não codificantes prediz que 22 miRNAs regulados pelo exercício físico atuam em 21 genes-alvo na via da CMH. Desses 22 miRNAs, 10 foram hiperexpressos no exercício físico, enquanto 12 foram hipoexpressos.

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Figura 5. Modificações na expressão proteica regulada pelo exercício por meio de miRNAs na via da CMH.



Fonte: autoria própria, baseado na via do KEGG.

MiRNAs são reguladores negativos da produção proteica por se ligarem a RNAm pareáveis, impedindo sua tradução e/ou levando a sua degradação. Com isso, uma maior quantidade de um miRNA induz a uma menor produção de proteínas vindas de RNAm pareáveis a ele e o contrário é observado quando se observa uma menor quantidade de miRNA (Li *et al.*, 2025). Assim, na Figura 5 se observa a consequência direta da produção diferente de miRNAs gerada pelo exercício: um aumento na produção de um miRNA leva a uma hipoeexpressão

de suas proteínas relacionadas e uma diminuição na produção de um miRNA a uma hiperexpressão protéica.

Em relação ao grupo gênico das integrinas, segundo a análise de miRNAs, 6 genes foram indiretamente hipoexpressos e 4 indiretamente hiperexpressos. Dentre essas modificações, *ITGA8* foi hipoexpresso, o qual já foi associado a aspectos patológicos de CMH, estando hiperexpresso em coração com aumento de fibrose intersticial (Daw *et al.*, 2007). O *ITGAV* também foi hipoexpresso, sendo uma subunidade da integrina A capaz de ativar TGF- β latente (Vistnes, 2024), uma molécula que é considerada um fator externo acentuador de CMH (Kanehisa *et al.*, 2025). A hiporregulação indireta de *ITGA8* e *ITGAV* pode ter implicações positivas em portadores de CMH.

No complexo distroglicano, houve a hiperexpressão indireta de 2 componentes e hipoexpressão indireta de outros 2. Algumas das modificações vão de encontro a regulação direta sob o gene em si. O canal de Ca^{2+} DHPR teve somente dois componentes com miRNAs pareáveis, sendo um deles hipoexpresso e outro com um miRNA hiperexpresso e outro hipoexpresso.

Os miRNAs podem apresentar uma interferência na expressão do transportador Na^+/Ca^{2+} NCX, já que o gene regulado indiretamente foi o *SLC8A1*, o qual produz o tipo de NCX mais comumente encontrado no coração, consoante ao NCBI Gene. *SLC8A1* tem sua transcrição indiretamente potencializada por este ser pareável com o miRNA hipoexpresso no exercício físico. Isso indica que o exercício

físico pode tornar mais difícil uma alta concentração de Ca^{2+} citoplasmático pelo aumento da ação de NCX.

A regulação indireta pela modificação na expressão de miRNAs influencia muito pouco no sarcômero, com somente *ACTC1* sendo indiretamente hipoexpresso. Dois componentes do AMPK são indiretamente hipoexpressos. Já os fatores acentuadores *EDN1* e *IGF1* são associados tanto com miRNAs hipoexpressos, como hiperexpressos.

Um fator importante para se considerar nas modificações geradas pelo exercício físico é que ele também é um estímulo à hipertrofia cardíaca, mas a uma hipertrofia fisiológica. Nesse tipo de hipertrofia, o coração continua com suas funções preservadas, ou até mesmo aumentadas, e ele não apresenta fibrose intersticial ou morte celular. Por isso, é possível que haja alguma acentuação do exercício físico em partes da via da CMH que estejam associadas à hipertrofia cardíaca. Mas, a hipertrofia fisiológica induzida pelo exercício leva a diversas alterações, como uma angiogênese correspondente ao crescimento, sinalização de sobrevivência celular e aumento na produção energética, que podem levar a diminuição do estímulo patológico a uma hipertrofia desordenada (Ritterhoff; Tian, 2023).

Como visto, o exercício físico é um modificador complexo da via da CMH, tendo contribuições que acentuam ou disfarçam os mecanismos encontrados nessas condições. Além disso, o exercício físico pode levar a outras modificações que alteram alguns condicionantes de CMH.

De acordo com uma análise *in silico* feita por Khalilimeybodi, Saucerman e Rangamani (2024), a CMH gera

uma diminuição da produção de energia com uma mudança do perfil catabólico, diminuindo a metabolização de ácidos graxos e aumentando a de carboidratos nos cardiomiócitos; bem como gera a diminuição da ação do sistema de resposta contra estresse oxidativo. O uso da ferramenta de enriquecimento WebGestalt (Elizarraras *et al.*, 2024) demonstrou que há interseção entre o Fitnoma com processos biológicos do GeneOntology (Aleksander *et al.*, 2023) de resposta contra o estresse oxidativo e de metabolismo de ácidos graxos, com um FDR respectivamente de $9,9472 \cdot 10^{-9}$ e $7,8082 \cdot 10^{-8}$. Isso indica que o exercício também pode reduzir esses aspectos encontrados na CMH.

CONCLUSÕES

A prática de exercício físico induz a mudanças fenotípicas provenientes da modulação da via da cardiomiopatia hipertrófica, visto que cerca de 56% dos genes relacionados à via desta doença tiveram associação com o exercício, sendo alguns destes importantes no fenótipo de sintomas como morte cardíaca súbita e fibrilação. As alterações indiretas geradas pela modificação na expressão de miRNAs foram menos significativas, atingindo 22% dos genes relacionados à mesma via.

Como modificações positivas geradas pelo exercício tem-se: o aumento de comunicação com meio externo por conta de integrinas, aumento da organização nuclear pela laminina A/C e diminuição do potencial de execução de sarcômeros pela diminuição dos níveis de Ca^{2+} citoplasmáticos. Contudo,

também foram observadas modificações que acentuam os aspectos patológicos da CMH, como o aumento na expressão de fatores externos geradores de hipertrofia, diminuição de citoesqueleto preventor de deformidades celulares e hipoexpressão de AMPK. Ainda devem ser observados outras alterações geradas pelo exercício físico que podem ser positivas aos portadores de CMH, como o aumento na metabolização de ácidos graxos, modificações na resposta contra estresse oxidativo e o estímulo a uma hipertrofia fisiológica.

O exercício físico influencia em muitas variáveis da CMH. Diante disso, torna-se complexa a predição dos efeitos da prática de exercício em portadores de CMH, o que vai depender das respostas do organismo sob o exercício e o fenótipo que o tipo de CMH provoca em um indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aleksander, Suzi A *et al.* The Gene Ontology knowledgebase in 2023. **Genetics**, v. 224, n. 1, 2023. DOI: 10.1093/genetics/iyad031.
- Antunes, Murillo de Oliveira; Scudeler, Thiago Luis. Hypertrophic cardiomyopathy. **Int. J. Cardiol. Heart Vasc.**, v. 27, 2020. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
- Basu, Joyee; Malhotra, Aneil; Papadakis, Michael. Exercise and hypertrophic cardiomyopathy: two incompatible entities? **Clinical Cardiology**, v. 43, n. 8, 2020. DOI: 10.1002/clc.23343.
- Chen, Yuhao; Wang, Xiaowei. MiRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, 2020. DOI: 10.1093/nar/gkz757.
- Codden, Christina J.; Chin, Michael T. Common and Distinctive Intercellular Communication Patterns in Human Obstructive and Nonobstructive

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

- Hypertrophic Cardiomyopathy. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020946.
- Daw, E. Warwick *et al.* Genome-wide mapping of modifier chromosomal loci for human hypertrophic cardiomyopathy. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 20, 2007. DOI: 10.1093/hmg/ddm202.
- Dyer, Sarah C *et al.* Ensembl 2025. **Nucleic Acids Research**, v. 53, n. D1, 2025. DOI: 10.1093/nar/gkae1071.
- Elizarraras, John M *et al.* WebGestalt 2024: faster gene set analysis and new support for metabolomics and multi-omics. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, 2024. DOI: 10.1093/nar/gkae456.
- Hsieh, Jeanne *et al.* Myosin Heavy Chain Converter Domain Mutations Drive Early-Stage Changes in Extracellular Matrix Dynamics in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Front. Cell Dev. Biol.**, v. 10, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.894635.
- Kanehisa, M. *et al.* KEGG: biological systems database as a model of the real world. **Nucleic Acids Res.**, v. 53, n. D1, 2025. DOI: 10.1093/nar/gkae909.
- Khalilimeybodi, A.; Saucerman, Jeffrey J.; Rangamani, P. Modeling cardiomyocyte signaling and metabolism predicts genotype-to-phenotype mechanisms in hypertrophic cardiomyopathy. **Comput. Biol. Med.**, v. 175, 2024. DOI: 10.1016/j.compbio.2024.108499.
- Kozomara, A.; Birgaoanu, M.; Griffiths-Jones, S. MiRBase: from microRNA sequences to function. **Nucleic Acids Res**, v. 47, n. D1, 2019. DOI: 10.1093/nar/gky1141.
- Li, Yu *et al.* MicroRNA gets a mighty award. **Adv. Sci.**, v. 12, n. 7, 2025. DOI: 10.1002/advs.202414625.
- Marian, A. J. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation Research**, v. 128, n. 10, 2021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
- Martin, C. P. S. *et al.* Fitnome Catalog: a resource for physical exercise genetics data mining. **Latin American Data in Science**, v. 1, n.3, 2021. DOI: 10.53805/lads.v1i3.32.
- Ritterhoff, Julia; Tian, Rong. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges. **Nature Reviews Cardiology**, v. 20, n. 12, 2023. DOI: 10.1038/s41569-023-00887.
- Sciandra, Francesca; Bozzi, Manuela; Bigotti, Maria Giulia. From adhesion complex to signaling hub: the dual role of dystroglycan. **Front. Mol. Biosci.**, v. 10, 2023. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1325284.

ATUAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DA CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Szklarczyk, D. et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. **Nucleic Acids Res.**, v. 51, n.D1, 2023. DOI 10.1093/nar/gkac1000.

Tiwari, Vikas *et al.* The structure and function of lamin A/C: special focus on cardiomyopathy and therapeutic interventions. **Life Sciences**, v. 341, 2024. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122489.

Trefts, Elijah; Shaw, Reuben J. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time. **Mol. Cell.**, v. 81, n. 18, 2021. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.015.

Vistines, Maria. Hitting the target: challenges and opportunities for TGF- β inhibition for the treatment of cardiac fibrosis. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 3, 2024. DOI: 10.3390/ph17030267.



BIOMEDICINA - Reprodução humana

CAPÍTULO 8

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA: FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Brenna Moizinho BARBOSA ¹

Larissa Alves AZEVEDO ¹

Celene da Silva SANT'ANA ¹

Júlia Roberta Oliveira de SOUSA ¹

Fabio Marcel da Silva SANTOS ²

¹ Graduandas do curso de Biomedicina, UFPB; ² Orientador/Professor do Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB
fabiomarcelss@yahoo.com.br

RESUMO: A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e continua sendo um desafio crítico para a saúde pública. Seus impactos na fertilidade feminina incluem, abortos espontâneos, natimortos e infertilidade. No entanto, os mecanismos subjacentes a essas associações ainda são investigados. A pesquisa bibliográfica teve como objetivo explorar a relação entre toxoplasmose e infertilidade em gestantes, mulheres em idade fértil e inférteis, abrangendo aspectos imunológicos, genéticos, comportamentais e endócrinos. Esta revisão integrativa baseou-se em publicações obtidas nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. A pesquisa foi realizada no período de janeiro a março de 2025, resultando na seleção e análise de 18 publicações. Evidenciou-se que hábitos individuais e depressão modulam o risco reprodutivo, bem como a soroprevalência significativa de anticorpos IgG, associada à toxoplasmose crônica, que pode potencializar a

infertilidade. As modulações de microRNAs, os polimorfismos e algumas citocinas (IL-12, IL-10, IL-6, IL-1 β) foram relacionadas a malformações embrionárias e abortos. Adicionalmente, o estresse oxidativo, altos níveis do hormônio antimülleriano (AMH) e mediadores infecciosos (fosfolipase e ciclofilina) foram identificados como fatores que afetam negativamente a fertilização, ovulação e receptividade uterina. Assim, os estudos sugerem uma relação entre toxoplasmose e problemas reprodutivos em mulheres, destacando a necessidade de implementação de medidas preventivas contra esta parasitose e investigações mais aprofundadas sobre o tema.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*. Esterilidade feminina. Doenças ginecológicas.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* que é um parasito intracelular obrigatório pertencente ao filo *Apicomplexa* (Sanchez e Besteiro, 2021). A infecção pode ocorrer em animais selvagens, domésticos e nos seres humanos podendo ser aguda, congênita ou associada ao sistema nervoso central (SNC). A sua patogenicidade e virulência são variáveis, de acordo com o genótipo responsável pela infecção (Evangelista *et al.*, 2020; Sanchez e Besteiro, 2021; Silva-Díaz *et al.*, 2020).

O ciclo heteroxênico da toxoplasmose envolve felídeos (hospedeiros definitivos) e mamíferos, aves ou répteis (hospedeiros intermediários). Felinos não imunes ingerem oocistos ou cistos contendo bradizoítos, que são liberados no intestino por ação enzimática, invadem células epiteliais e diferenciam-se em merozoítos. Após ciclos assexuados,

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

formam-se gametas masculinos e femininos, cuja fecundação gera oocistos diploides. Esses são eliminados nas fezes, contaminando o ambiente e infectando novos hospedeiros (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022; Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024; Sanchez e Besteiro, 2021).

Os hospedeiros intermediários ingerem os cistos ou oocistos, que possuem esporozoítos presentes na sua região interna, através de água ou alimentos contaminados. Nas células do hospedeiro irá ocorrer a diferenciação para a forma taquizoíta, que se reproduzem de maneira ativa e rápida. Os taquizoítos podem se diferenciar em formas encistadas, denominadas bradizoítos, de reprodução lenta, que conseguem permanecer nos tecidos por um longo período. A presença de bradizoítos caracteriza a toxoplasmose latente ou crônica (Sanchez e Besteiro, 2021; Zamaniyan *et al.*, 2023).

A toxoplasmose é uma doença de notável relevância para a saúde pública, especialmente em pacientes imunocomprometidos e gestantes, devido à gravidade das infecções nesse período (Brasil, 2010). A infecção é comumente assintomática em indivíduos imunocompetentes; contudo, em alguns casos, pode apresentar manifestações sistêmicas como, por exemplo, linfadenite, quadro febril, acometimento pulmonar, miocárdico, ocular hepático, cerebral e reprodutivo (Brasil, 2010; Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

As mulheres grávidas representam uma população de risco devido à toxoplasmose congênita, ocasionada pela primoinfecção, pela ingestão de oocistos ou cistos, ou pela reativação da infecção crônica, especialmente em imunodeficientes. Isso ocorre devido à liberação de taquizoítos provenientes dos cistos localizados nos tecidos para a placenta,

podendo infectar o feto e ocasionar diversas complicações na gravidez (Mocanu *et al.*, 2021; Zeinali *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas da toxoplasmose neonatal dependem do trimestre gestacional em que ocorreu a transmissão. O primeiro trimestre possui uma prevalência significativamente menor de contaminação, porém uma sintomatologia mais grave, com a ocorrência de mortalidade fetal (abortos ou natimortos), comparado com infecções no terceiro trimestre de gestação, que apresentam uma probabilidade maior de contaminação e menor mortalidade do feto. A tríade clássica de manifestações clínicas que pode ocorrer nas crianças afetadas inclui alterações oculares (coriorretinite), hidrocefalia (macrocefalia ou microcefalia) e calcificações intracranianas (Mocanu *et al.*, 2021; Zeinali *et al.*, 2023).

No sistema reprodutivo, a presença dos cistos compromete o microambiente endometrial, a integridade dos ovários e a qualidade dos óvulos, além de provocar desequilíbrios hormonais essenciais para a manutenção da fertilidade (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024). Tais alterações, ao prejudicarem a receptividade uterina e a regulação dos processos ovulatórios, são potenciais mecanismos para infertilidade, ressaltando a complexidade dos impactos da toxoplasmose e a importância de um manejo clínico rigoroso para mitigar suas consequências a longo prazo.

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal, independentemente do sexo, de alcançar a concepção após um período contínuo de relações sexuais regulares sem o uso consistente de métodos contraceptivos – tipicamente por pelo menos seis meses, ou, conforme a definição clínica, um

ano ou mais de relações desprotegidas (Radhi *et al.*, 2022). Esse distúrbio, que assume relevância significativa na saúde pública e afeta emocionalmente os indivíduos, tem sido associado à toxoplasmose (Hlaváčová *et al.*, 2021).

O diagnóstico da toxoplasmose é realizado por meio de métodos laboratoriais, como testes sorológicos e técnicas moleculares, que identificam moléculas provenientes do parasito ou dos anticorpos produzidos pelo organismo (Yusuf *et al.*, 2021). Testes sorológicos que detectam os níveis de imunoglobulinas IgG e IgM, como exemplo o teste de ensaio imunoenzimático (ELISA), são em sua maioria, amplamente utilizados para o diagnóstico de toxoplasmose em fase aguda ou no histórico de infecções passadas (Zainulabdeen, 2020).

Esta revisão bibliográfica tem o objetivo de explorar de forma integrada as diversas associações identificadas entre a toxoplasmose e a infertilidade, abordando aspectos imunológicos, genéticos, comportamentais e endócrinos. Essa abordagem multifacetada visa oferecer uma compreensão abrangente das evidências e dos mecanismos pelos quais a toxoplasmose pode afetar a fertilidade feminina.

MATERIAIS E MÉTODO

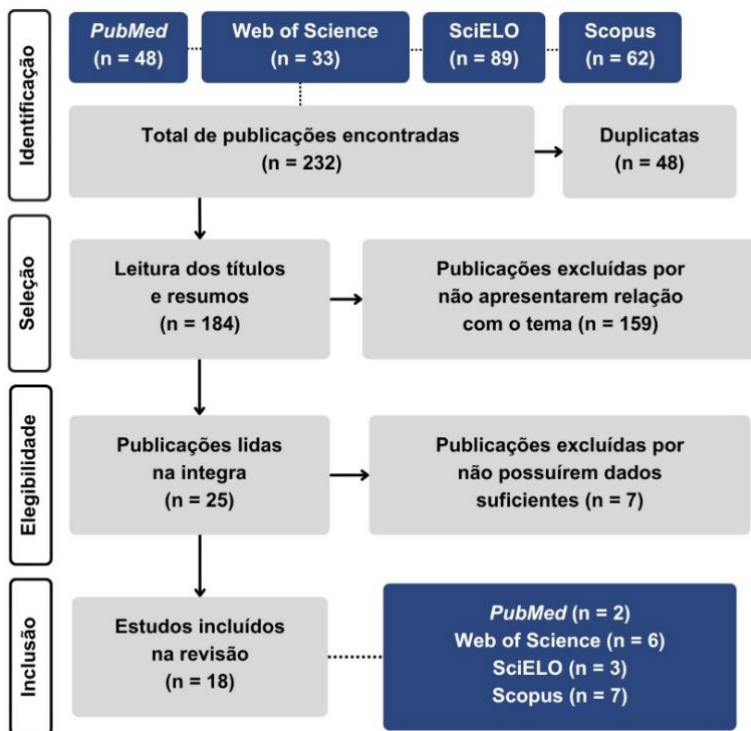
Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que compreende um método criterioso com diretrizes referente a uma questão norteadora, extração, análise e discussão dos dados obtidos (Hopia; Latvala; Limatainen, 2016). Para isso, adotou-se a seguinte questão norteadora: “Quais são os mecanismos e evidências do impacto direto da toxoplasmose na infertilidade feminina?”.

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A pesquisa foi realizada no período de janeiro a março de 2025, a partir de publicações encontradas nas principais bases de dados de relevância: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. Foram selecionados descritores a partir dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que apresentavam relação com o tema, tais como “*Toxoplasma gondii*”, “toxoplasmosis”, “infertility” e “fertility”. Esses descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos “and” e “or”.

As etapas utilizadas na busca e seleção das publicações é representado no fluxograma a seguir (Figura 1). Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Figura 1. Fluxograma de busca para composição da amostra do estudo de revisão integrativa.



Fonte: Elaboração própria (2025).

Os seguintes critérios de inclusão foram definidos para a seleção dos trabalhos: (1) estudos publicados nos últimos cinco anos; (2) artigos completos nos idiomas português ou inglês; (3) estudos que abordassem a relação da presença do protozoário *Toxoplasma gondii* com problemas na fertilidade em mulheres no período gestacional, férteis ou inférteis; (4) estudos

experimentais, observacionais, casos-controles, transversais e coortes.

Como critérios de exclusão foram selecionados: (1) estudos que não estavam incluídos no corte temporal; (2) duplicatas; (3) textos incompletos; (4) revisões de literatura; (5) trabalhos que abordem a infertilidade em bovinos, caprinos, suínos, ovinos ou somente no contexto da infertilidade masculina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram identificados inicialmente 232 publicações nas bases de dados *PubMed* (n=48), *Web of Science* (n= 33), *SciELO* (n=89) e *Scopus* (n=62). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 18 publicações, provenientes das seguintes bases de dados: *PubMed* (n=2), *Web of Science* (n= 6), *SciELO* (n=3) e *Scopus* (n=7). Todas as publicações estavam redigidas no idioma inglês.

Durante a revisão foi importante a investigação de dados sobre a soroprevalência das imunoglobulinas IgG e IgM e sua relação com desfechos reprodutivos adversos, como abortos e a ausência de gravidez, evidenciando a interferência da infecção no estabelecimento e manutenção da gestação (Bahçeci *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Silva-Díaz *et al.*, 2020). De igual relevância foi a análise dos perfis de microRNAs, os quais podem estar correlacionados com malformações embrionárias e abortos, sugerindo mecanismos moleculares subjacentes (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Ademais, foram consideradas as influências da idade e dos hábitos individuais como potenciais moduladores do risco reprodutivo. Também foi significativa a associação entre a depressão, frequentemente relacionada à infecção por *Toxoplasma gondii* (Hlaváčová *et al.*, 2021). No âmbito imunológico, a relação entre a toxoplasmose e a produção de citocinas, com destaque para as interleucinas IL-12, IL-10, IL-6 (na variante -174 G/C) e IL-1 β (+3954 G>A), foi examinada para esclarecer sua influência na infertilidade (Mousa e Jasim, 2021). Por fim, foram avaliadas as interrelações entre os níveis de hormônio antimülleriano (AMH), as respostas imunológicas e a ocorrência de gravidez, bem como os mediadores da infecção (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

Os tópicos com estas discussões estão destrinchados a seguir para maior compreensão dos resultados:

Faixa etária, hábitos e local de habitação

No que se refere à faixa etária das mulheres nos estudos revisados, foi prevalente a soropositividade para toxoplasmose, em sua maioria anti-*Toxoplasma* IgG, em mulheres em idade fértil e avançada. Isso mostra a suscetibilidade das mulheres à positividade e, conseqüentemente, à infertilidade em qualquer faixa etária.

Foi encontrado em 4 estudos (Zeinali *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Radhi *et al.*, 2022; Bahçeci *et al.*, 2023) uma alta prevalência de soropositividade para toxoplasmose em mulheres em idade fértil e sexualmente ativas entre 18 e 29 anos. Isso demonstra que mulheres em idade reprodutiva são grupo de risco para infecções por *Toxoplasma gondii* (Bahçeci *et al.*, 2023).

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

De maneira semelhante, outras 4 pesquisas (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zamaniyan *et al.*, 2023; Yusuf *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2023) evidenciaram maior positividade de toxoplasmose com a idade, entre 30 e 49 anos. Isso pode ser explicado pelo maior período de exposição aos fatores de risco (Yusuf *et al.*, 2021).

A alta prevalência da soropositividade de toxoplasmose nas mulheres estudadas por Zeinali *et al.* (2023), Tawfiq, Durib e Jameel (2023), Mahmood e Kahya (2021) e Silva-Díaz *et al.* (2020) teve uma relação significativa com algumas situações, tais como: consumo de carne mal cozida; exposição a fatores de riscos como o contato com gatos, solo; realização de atividades agrícolas ou de jardinagem; ingestão de vegetais crus e não lavados corretamente e o consumo de água não potável. De acordo com Zeinali *et al.* (2023), o risco de contaminação com toxoplasmose era 16 vezes menor para aquelas que consumiam carne cozida, como também o contato com gatos fora de casa que aumentava em 27 vezes a probabilidade de contaminação.

Há uma equivalência de infecções nas áreas urbanas e rurais. O predomínio em áreas urbanas que, segundo Silva-Díaz *et al.* (2020) pode estar relacionado ao aumento da urbanização em países em desenvolvimento, associado a fatores de saúde precária e controle inadequado dos alimentos. Já a incidência em áreas rurais pode estar relacionada ao contato com animais domésticos e à realização de atividades agrícolas, que envolvem o contato com o solo (Mahmood e Kahya, 2021).

Portanto, de acordo com os estudos analisados, as infecções por toxoplasmose estão relacionadas a fatores mais

complexos do que apenas idade, hábitos e local de habitação (Silva-Díaz *et al.*, 2020). Contudo, esses fatores tornam as mulheres mais suscetíveis à infecção, especialmente os hábitos, visto que não houve diferença significativa entre idade e local de habitação (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023).

Soroprevalência das imunoglobulinas anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM e infertilidade

Em relação à soroprevalência das imunoglobulinas anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM, utilizadas para o diagnóstico de toxoplasmose, foi observado na maioria dos estudos revisados a presença significativa de anticorpos anti-*Toxoplasma* IgG. Isso pode estar fortemente associado a infecções crônicas e problemas de reprodução em mulheres na idade fértil, grávidas ou inférteis (Bayani *et al.*, 2022; Mahmood e Kahya, 2021; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zamaniyan *et al.*, 2023).

Os estudos de Zeinali *et al.* (2023) e Mahmood e Kahya (2021) observaram a relação entre a soropositividade, principalmente de anticorpos anti-toxoplasma IgG, para toxoplasmose e a ocorrência de abortos espontâneos e histórico obstétrico ruim. Isso foi evidenciado no estudo de Zeinali *et al.* (2023), no qual 70 de 73 mulheres positivas para toxoplasmose apresentaram soropositividade para IgG em um grupo de 215 mulheres com abortos espontâneos. De forma semelhante, Mahmood e Kahya (2021) observaram uma incidência elevada de IgG em 34 (31,2%) de 109 grávidas com histórico obstétrico ruim. Em ambos os estudos, foi prevalente a ocorrência de abortos no primeiro trimestre de gestação, com 55,3% (Zeinali *et al.*, 2023) e 64,3% (Mahmood e Kahya, 2021).

Abortos relacionados a infecção por *Toxoplasma gondii* foram avaliados nas análises de Silva-Díaz *et al.* (2020),

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

realizadas no Peru com 218 gestantes, nas quais foram observada a prevalência de anticorpos anti-*T.gondii* em 78 das mulheres avaliadas. Dessas, 66 apresentaram alta avidéz para anti-*T.gondii* IgG e 12 apresentaram anticorpos IgM anti-*T.gondii* ou IgG de baixa avidéz. A avaliação da história de ameaça de aborto mostrou que 50 pacientes tinham históricos anteriores e 27 apresentaram ameaças de aborto na gestação atual.

Em um outro estudo transversal de Yusuf *et al.*, 2021, na Somália, 119/307 das mulheres gestantes apresentavam história prévia de aborto e anticorpos anti-*T.gondii* foram detectados em 159/307 dessas gestantes. Isso reforça a recorrência do risco de aborto nas infecções por toxoplasmose influenciando fortemente a fertilidade feminina.

Em 5 estudos foi evidenciado que a soroprevalência de IgG anti-*Toxoplasma gondii* está associada à infertilidade feminina. (Bahçeci *et al.*, 2023; Radhi *et al.*, 2022; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020; Zamaniyan *et al.*, 2023). A infecção crônica está vinculada com endometrite, atrofia ovariana/uterina e comprometimento da foliculogênese, decorrentes da liberação de taquizoítos de cistos endometriais, principalmente em mulheres imunossuprimidas (Hilal; Ardalan; Salih, 2024; Mocanu *et al.*, 2021; Radhi *et al.*, 2022; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020; Zamaniyan *et al.*, 2023).

Na pesquisa de Tawfiq, Durib e Jameel (2023), 54,75% das mulheres inférteis foram anti- toxoplasma IgG positivas. Paralelamente, a pesquisa de Zainulabdeen (2020) e Radhi *et al.* (2022), também demonstraram altos níveis de IgG *T. gondii* presentes no grupo de mulheres inférteis. Já no estudo de

Bahçeci *et al.* (2023) que se utilizou testes anti-*Toxoplasma* IgM e IgG em mulheres de policlínicas do hospital de treinamento e pesquisa na Turquia, entre 2018 e 2020, verificou-se que, dos 4162 testes anti-*Toxoplasma gondii* IgM, apenas 58 foram positivos, e dos 3143 testes anti-toxoplasma IgG, 971 (30,9%) foram reativos

Evidências sorológicas representadas na pesquisa de Zamaniyan *et al.* (2023), no Irã, demonstraram que, em um estudo com 520 mulheres inférteis, 242 foram detectadas com anticorpos anti-*Toxoplasma* IgG, com apenas um caso de IgM positivo. Esses resultados reafirmam a possível relação entre a infecção crônica e a infertilidade feminina.

Os estudos também observaram uma alta prevalência de suscetibilidade à infecção por toxoplasmose pela primeira vez durante a gestação, devido à presença significativa de soronegatividade em grande parte dos casos, principalmente em mulheres jovens em idade fértil que desejavam engravidar. Esse cenário foi observado no estudo realizado por Han *et al.* (2023), na China, com 2.409.137 mulheres que desejavam engravidar nos próximos 6 meses, no qual foi visto, 3,2% IgG+, bem como soronegatividade em 97% das mulheres em idade fértil. Isso reforça a necessidade de medidas preventivas, já que a primoinfecção gestacional implica risco de transmissão vertical para o feto, exceto em reativações por imunossupressão (Bahçeci *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Mocanu *et al.*, 2021).

Depressão associada ao *Toxoplasma gondii* e a infertilidade

De acordo com Hlavacová *et al.* (2021), no estudo realizado em um centro de reprodução assistida foi

demonstrado que a infecção latente por *Toxoplasma gondii* pode influenciar significativamente os parâmetros psicológicos em mulheres, impactando, de maneira indireta, a fertilidade. Em mulheres férteis, observou-se que os escores de depressão, medidos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), foram significativamente maiores em indivíduos Toxoplasma-positivos do que em Toxoplasma-negativos. Esse achado reforça a evidência de que a infecção latente por esse patógeno neurotrópico está associada a efeitos específicos na personalidade e no comportamento (Hlavacová *et al.*, 2021).

Além da relação entre toxoplasmose e depressão, há uma conexão bem estabelecida entre distúrbios psicológicos e infertilidade, sobretudo a depressão e ansiedade em casais inférteis (Fallahzede *et al.*, 2019 *apud* Hlavacová *et al.*, 2021).

Nesse contexto, mulheres Toxoplasma-positivas demonstraram maior necessidade de recorrer a técnicas de reprodução assistida, como a inseminação artificial, do que as Toxoplasma-negativas. Entre as mulheres férteis, a pontuação do BDI-II foi mais elevada naquelas infectadas, sugerindo que a infecção pode contribuir para níveis aumentados de sintomas depressivos (Hlavacová *et al.*, 2021).

Dessa forma, os dados do estudo citado sugerem que a infecção por *Toxoplasma gondii* pode desempenhar um papel relevante na modulação da saúde mental em mulheres, influenciando indiretamente sua fertilidade e tornando necessário um acompanhamento clínico mais detalhado nesses casos.

Gene microRNA e correlação com malformações e abortos

Associações genéticas entre a infecção por toxoplasmose e a infertilidade feminina pouco foram consideradas no âmbito dessa pesquisa. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs) emergem como candidatos-chave na regulação dos processos reprodutivos pelo estudo de Hilal, Ardalan e Salih (2024). Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificantes que regulam a expressão gênica pós-transcricional, influenciando diversos processos biológicos e doenças. Sua função é essencial para a homeostase celular, e sua disfunção pode contribuir para o desenvolvimento de patologias (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Os miRNAs influenciam a implantação embrionária, a comunicação materno-embrionária e o crescimento do embrião (Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Em particular, os miR-146a, miR-149, miR-196a2 e miR-499 têm sido apontados como essenciais para a reprodução feminina, contribuindo para a manutenção de uma gravidez bem-sucedida (Alipour *et al.*, 2019 *apud* Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Além disso, *T. gondii* possui a capacidade de modular as respostas imunes inata e adaptativa do hospedeiro ao alterar os níveis de miRNAs e de mRNAs (Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Segundo os achados de Zhong *et al.* (2024, *apud* Hilal; Ardalan; Salih, 2024), a regulação do miR-142a pode representar uma nova estratégia terapêutica para o manejo de complicações na gravidez.

Os dados analisados na pesquisa de Hilal, Ardalan e Salih (2024) evidenciam ainda uma forte correlação entre determinados polimorfismos em miRNA e a infertilidade associada à toxoplasmose.

Destaca-se, por exemplo, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2910164, cujo genótipo CC demonstrou maior

predisposição à infertilidade. Adicionalmente, variações como rs1226933433 (genótipo AA) e rs780488034 (genótipo TT) também foram correlacionadas a riscos elevados ou redução da fertilidade, respectivamente (Hilal; Ardalán; Salih, 2024).

Observou-se, por exemplo, que 75% das mulheres inférteis eram portadoras do genótipo CC, em comparação a 45% no grupo fértil (Hilal; Ardalán; Salih, 2024).

Além disso, indivíduos com o genótipo CC nos SNPs rs2910164 e rs1766309047, e com o genótipo AA nos SNPs rs1226933433 e rs78048834, parecem ter uma predisposição aumentada para dificuldades em engravidar após a infecção por *T. gondii*. Em paralelo, a análise de haplótipos do miR-146a revelou que o haplótipo CAAA está associado a maior risco de infertilidade em casos de infecção por toxoplasmose. Esses resultados alinham-se a evidências prévias sobre a influência de haplótipos genéticos em doenças infecciosas (Hilal; Ardalán; Salih, 2024) e à conexão de polimorfismos do miR-146a com abortos recorrentes (Wang *et al.*, 2020 *apud* Hilal; Ardalán; Salih, 2024).

Em síntese, a infecção por *T. gondii* pode impactar negativamente a fertilidade feminina, possivelmente através da modulação de miRNAs essenciais para a implantação e desenvolvimento embrionário. As variantes genéticas identificadas, em especial as relacionadas ao miR-146a, sugerem um mecanismo pelo qual a toxoplasmose pode influenciar processos imunológicos e endometriais, culminando em infertilidade.

Relação entre a infecção por *Toxoplasma gondii*, polimorfismos de interleucinas e infertilidade

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A infecção por *T. gondii* está associada a alterações imunológicas que comprometem a saúde reprodutiva. Segundo Mousa e Jasim (2021), a infecção tem interferência na regulação de citocinas como IL-6 e IL-1 β , essenciais para o ambiente reprodutivo. No polimorfismo IL-6-174 G/C, mulheres infectadas apresentaram distribuição equilibrada dos alelos (50% G e 50% C), diferindo do grupo controle (68% G vs. 32% C). O genótipo heterozigoto GC foi vinculado a maior risco de complicações, possivelmente por desregular fatores de transcrição e ampliar a inflamação endometrial. Já no IL-1 β +3954 G>A, infectadas tiveram maior frequência do alelo G (60%) comparado a controles (predomínio do A), sugerindo impacto na implantação embrionária. Essas variações genéticas reforçam a relação entre toxoplasmose, desequilíbrio imune e infertilidade (Mousa e Jasim, 2021).

Em pacientes infectadas, a frequência do alelo G foi de aproximadamente 60%, enquanto o alelo A atingiu cerca de 33,3%, refletindo uma distribuição dos genótipos na qual 70% eram GG, 26% GA e 4% AA. Em contraste, no grupo controle, os genótipos foram distribuídos como 54% GG, 2% GA e 44% AA. A maior prevalência dos genótipos GA e AA em mulheres infectadas, associada a maior risco no modelo codominante, indica que esses polimorfismos podem prejudicar processos reprodutivos (ovulação, fertilização e implantação), possivelmente pela desregulação da IL-1 β que é crucial na comunicação embrião-endométrio. Alterações combinadas em IL-6 e IL-1 β sugerem uma via patogênica entre toxoplasmose e infertilidade, reforçando a necessidade de integrar esses marcadores genéticos na avaliação de risco reprodutivo e em estratégias terapêuticas (Mousa e Jasim, 2021).

Ademais, em análise de 80 amostras de sangue de mulheres jovens (20-25 anos), Mushattat, Alaridi e Kadhim (2024) demonstraram que a infecção por *Toxoplasma gondii* eleva significativamente os níveis das citocinas IL-10 ($18,4 \pm 0,3$ pg/ml) e IL-12 ($17,32 \pm 0,3$ pg/ml), comparados ao grupo controle ($6,23 \pm 0,7$ pg/ml e $5,04 \pm 0,5$ pg/ml; $p \leq 0,001$). A IL-12, pró-inflamatória (via Th1), e a IL-10, reguladora, coexistem em desequilíbrio, alterando o microambiente imunológico e prejudicando a função ovariana — inclusive a síntese do hormônio antimülleriano (AMH), marcador crítico da reserva ovariana. Essa disfunção imunometabólica associa-se a quadros de infertilidade e complicações gestacionais, reforçando a complexidade dos mecanismos pelos quais a toxoplasmose compromete a saúde reprodutiva.

Dessa forma, tanto os polimorfismos genéticos identificados em IL-6 e IL-1 β quanto as alterações nos níveis de IL-10 e IL-12 apontam para uma associação direta entre a infecção por *T. gondii* e mecanismos imunológicos que podem culminar em abortos espontâneos e, conseqüentemente, em infertilidade, evidenciando a importância de se considerar esses marcadores na avaliação dos impactos da toxoplasmose na saúde reprodutiva.

Estresse oxidativo e infertilidade

A resposta imune antiprotozoária produz espécies reativas de oxigênio (ROS) para combater patógenos, porém seu desequilíbrio com defesas antioxidantes gera estresse oxidativo. A infecção por *T. gondii* eleva a produção de ROS, causando danos celulares e inflamação. Esse descontrole prejudica processos reprodutivos, como fertilização, ovulação,

desenvolvimento embrionário e receptividade uterina (Zainulabdeen, 2020; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023).

De acordo com as análises de Zainulabdeen (2020), houve um aumento na presença de paraoxonase, uma família de proteínas que têm efeitos antioxidantes, em mulheres inférteis e férteis positivas para toxoplasmose, o que confirma a presença de paraoxonase para neutralizar ROS presentes na infecção. Contudo, se os níveis de espécies reativas de oxigênio forem exacerbados, mesmo altas concentrações de paraoxonase não conseguirão proteger as células dos efeitos nocivos, inclusive nos órgãos reprodutivos (Zainulabdeen, 2020).

Nas pesquisas de Tawfiq, Durib e Jameel (2023), os baixos níveis de marcadores de estresse oxidativo, como o malondialdeído, que é produzido durante o processo de peroxidação lipídica (quando os radicais livres atacam os lipídios da membrana celulares), foram relacionados ao sucesso da fertilização *in vitro* e de inseminações intrauterinas em mulheres infectadas com toxoplasmose. Isso destaca a influência do estresse oxidativo na reprodução feminina (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020).

Associação entre Hormônios, Imunoglobulinas e gravidez

O hormônio antimülleriano (AMH), sintetizado pelas células da granulosa ovariana, é um marcador crucial da reserva ovariana, refletindo a quantidade de folículos primários imaturos. Pertence à família dos fatores de crescimento transformador β (TGF- β) e seus níveis diminuem com o envelhecimento e amadurecimento folicular, tornando-se quase indetectáveis na menopausa. Assim, é um excelente indicador

da capacidade reprodutiva, utilizado para prever respostas a tratamentos de reprodução assistida, também auxilia no diagnóstico de alterações morfológicas, como a síndrome dos ovários policísticos (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

De acordo com Mushattat, Alaridi e Kadhim (2024), foram analisadas 80 amostras de sangue de mulheres jovens, com idades entre 20 e 25 anos, divididas igualmente entre grupo infectado por *T. gondii* e grupo controle. Este estudo evidenciou que a infecção desencadeia uma resposta imune vigorosa, refletida pelo aumento significativo das citocinas IL-2, IL-10 e IL-12. Em paralelo, observou-se que os níveis de AMH também foram substancialmente mais elevados no grupo infectado ($5,2 \pm 0,1$ pg/ml) em comparação com o grupo controle ($2,5 \pm 0,04$ pg/ml). Esses achados sugerem que a ativação imune resultante da infecção por *T. gondii* não apenas intensifica a produção de citocinas, mas pode interferir na função ovariana ao alterar a secreção de AMH pelas células da granulosa.

Dessa forma, essas modificações podem indicar uma alteração na reserva ovariana e estar associada a quadros de infertilidade, incluindo uma predisposição ao desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos, condição caracterizada pelo acúmulo de múltiplos folículos imaturos e disfunção na maturação folicular. Assim, os dados reforçam a relevância de se considerar esses marcadores imunológicos e hormonais na avaliação dos efeitos da toxoplasmose sobre a gravidez e a saúde reprodutiva, evidenciando a inter-relação entre a resposta imune exacerbada, o aumento dos níveis de AMH e os potenciais impactos negativos na fertilidade (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Já nos estudos de Zamaniyan *et al.* (2023) foi identificado que 65,77% das mulheres inférteis apresentaram soropositividade para IgG anti *Toxoplasma gondii* (indicando infecção crônica), enquanto apenas 0,19% foram positivas para IgM (infecção recente). Apesar da alta prevalência de IgG, a maioria das mulheres soropositivas exibia níveis séricos normais de prolactina (81,29%) e hormônio antimülleriano (AMH) (80,12%). Esses dados sugerem que a infertilidade associada à toxoplasmose latente pode não estar diretamente ligada a disfunções hormonais convencionais, mas sim a mecanismos imunológicos e inflamatórios (El-Tantawy; Taman; Shalaby, 2014; Kaňková; Flegr; Calda, 2015 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023).

A infecção crônica por *T. gondii* pode resultar em atrofia ovariana e falha reprodutiva, mesmo com níveis aparentemente normais de prolactina e AMH pela ativação do eixo hipotálamo hipófise adrenal (HPA) (Stahl; Kaneda; Noguchi, 1985 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023).

Deste modo, a infecção por *T. gondii* impacta a fertilidade feminina através de vias distintas, dependendo do estágio da infecção e do perfil imunológico-hormonal. Na forma crônica, a disfunção neuroendócrina (supressão de GnRH/FSH/LH) pode levar à atrofia ovariana, mesmo com AMH normal (Stahl; Kaneda; Noguchi, 1985 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023). Já na fase aguda, a hiperativação imune eleva AMH, mas associada a fenótipos semelhantes à SOP, comprometendo a qualidade folicular (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024). Ambos os cenários reforçam que a toxoplasmose deve ser considerada um fator de risco multifatorial para infertilidade, envolvendo não apenas

marcadores hormonais (AMH, FSH, LH), mas também citocinas inflamatórias.

Mediadores enzimáticos e proteicos da infecção

Nos estudos conduzidos por Al-Kremy e Al-Qrashy (2022) foi demonstrado altas concentrações da enzima fosfolipase e da proteína ciclofilina nas infecções por *T. gondii*. A fosfolipase, particularmente a fosfolipase A2, pode interferir na reação da célula hospedeira à entrada do *T. gondii*. Isso ocorre devido à hidrólise dos fosfolipídios celulares do hospedeiro, produzindo mediadores inflamatórios que facilitam a entrada do parasito através da membrana (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022).

A proteína ciclofilina, especificamente TgCyp18, responsável por produzir óxido nítrico, crucial na inibição e replicação do parasito, pode influenciar a resposta imunológica e controlar a reação das células do hospedeiro, proporcionando a reprodução lenta e duradoura do bradizoíto. Esses aspectos auxiliam na durabilidade do parasitismo e estabelecimento da infecção crônica, o que pode afetar diretamente os órgãos reprodutivos femininos, ocasionando problemas de fertilidade (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022).

Dessa forma, foi evidenciado que as proteínas fosfolipase e ciclofilina podem interferir diretamente na infertilidade feminina, auxiliando nos mecanismos de estabelecimento do *T. gondii* no hospedeiro, especialmente nos órgãos de reprodução.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, observou-se a relação direta entre infecções por *Toxoplasma gondii* e problemas reprodutivos nas mulheres, principalmente associado à infecção crônica (IgG +), com destaque para distúrbios ovarianos, abortos e falhas na implantação embrionária. Foi evidenciado que os hábitos, locais de habitação e aspectos emocionais, como depressão, estavam associados diretamente com a suscetibilidade à infecção e com isso maior risco na reprodutividade feminina.

A toxoplasmose latente demonstrou interferir no eixo hormonal, prejudicando a ovulação, apesar dos níveis normais de AMH. Além disso, mecanismos imunológicos como a desregulação de citocinas e estresse oxidativo podem comprometer o ambiente reprodutivo e até mesmo polimorfismos em microRNAs correlacionam-se com malformações e abortos.

A triagem sorológica e medidas preventivas, como educação sanitária, são essenciais para mitigar as complicações ocasionadas pela toxoplasmose. Dessa forma, é visto que a infecção pelo *T. gondii* abrange diversos mecanismos exigindo uma abordagem integrada para preservar a saúde reprodutiva feminina. Desse modo, reforça-se a necessidade de pesquisas futuras que explorem as possíveis alterações do *T. gondii* nos órgãos reprodutivos femininos, com foco nas variações hormonais e imunológicas, bem como nos efeitos do estresse oxidativo e na presença de biomarcadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIPOUR, Meysam; ABTIN, Maryam; HOSSEINZADEH, Asghar; *et al.* Association between miR-146a C > G, miR-149 T > C, miR-196a2 T > C, and miR-499 A > G polymorphisms and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 36, n. 11, p. 2237–2244, 2019.
- AL-KREMY, Noor; AL-QRASHY, Maher. Estimation of Cyclophilin and Phospholipase Enzyme in Women Infected with Toxoplasmosis. **Medical Archives**, v. 76, n. 6, p. 443–446, 2022.
- BAHÇEÇI, İlkay; KARACA, Esra; DURAN, Ömer Faruk; *et al.* Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirus in Women of Fertility Age in Our Region. **Turkiye Parazitoloj Derg**, v. 47, n. 1, p. 11–15, 2023.
- BAYANI, Masomeh; KALANTARI, Narges; ESMAILZADEH, Sedigheh; *et al.* An Evaluation of the Level of Testosterone, DHEA and Prolactin among *Toxoplasma gondii* Infected and Uninfected Infertile Couples Attending to Fatima Al-Zahra Infertility Treatment Center, Babol, Northern Iran. **Acta Facultatis Medicinae Naissensis**, v. 39, n. 1, p. 37–47, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. – 8. ed.rev. – Brasília, DF, 2010.
- EL-TANTAWY, Nora; TAMAN, Amira; SHALABY, Hend. Toxoplasmosis and Female Infertility: Is there a Co-Relation? **American Journal of Epidemiology and Infectious Disease**, v. 2, n. 1, p. 29–32, 2014.
- EVANGELISTA, Fernanda; MANTELO, Francini; LIMA, Keller; *et al.* Prospective evaluation of pregnant women with suspected acute toxoplasmosis treated in a reference prenatal care clinic at a university teaching hospital in Southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, n. [s.d], 2020.
- FALLAHZADEH, Hossein; ABADI, Hasan; MOMAYYEZI, Mahdieh; *et al.* The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: A meta-analysis study. **International journal of reproductive biomedicine**, v. 17, p. 153–162, 2019.
- HAN, Lu; LI, Rui; XIONG, Wenxue; *et al.* Prevalence of preconception TORCH infections and its influential factors: evidence from over 2 million women with fertility desire in southern China. **BMC women's health**, v. 23, n. 1, p. 425, 2023.
- HILAL, Amna; ARDALAN, Naksheen; SALIH, Asmaa. Gene Polymorphism and Haplotype Of Human Microna146a In Infertile Iraqi Women Infected

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

With Latent Toxoplasmosis. **Periódico TCHÊ QUÍMICA**, v. 21, n. 48, p. 140–151, 2024.

HLAVÁČOVÁ, Jana; FLEGR, Jaroslav; FIURAŠKOVÁ, Kateřina; *et al.* Relationship between Latent Toxoplasmosis and Depression in Clients of a Center for Assisted Reproduction. **Pathogens**, v. 10, n. 8, p. 1052, 2021.

HOPIA, Hanna; LATVALA, Eila; LIMATAINEN, Leena. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 30, n. 4, p. 662–669, 2016.

Archives of Suicide Research, v. 26, n. 2, p. 819-830, 2022.

KANKOVA, Sarka; FLEGR, Jaroslav; CALDA, Pavel. The influence of latent toxoplasmosis on women's reproductive function: four cross-sectional studies. **Folia Parasitologica**, v. 62, 2015.

MAHMOOD, Mohammed; KAHYA, Hasan. Serological study of TORCH complex in pregnant women with an obstetric history in Mosul city, Iraq. **Current Trends in Immunology**, v. 22, n. undefined, p. 95–95, 2021.

MOCANU, Adelina; GORUN, Florin; CIOHAT, Ioana; *et al.* Simultaneous Seroprevalence to *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Rubella Virus in Childbearing Women from Western Romania. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 9, p. 927, 2021.

MOUSA, Nuha; JASIM, Hameed. Association of IL-1 β +3954 G>A and IL-6 -174 G/C polymorphisms in congenital toxoplasmosis. **Vaccimonitor**, v. 30, n. 3, p. 125–132, 2021.

MUSHATTAT, Sukayna; ALARIDI, Jabbar; KADHIM, Salim. Effect of Some Immunological Markers on The Level of Anti-Mullerian Hormone (AMH) in Women Infected with *Toxoplasma gondii*. **Wiadomości Lekarskie**, v. 77, n. 10, p. 2020–2026, 2024.

RADHI, Inam; JASSEM, Muna; ABBAS, Sawsan; *et al.* Study the Correlation between Pathogenic Parasitic Infections and Infertility among Women in Kerbala province, Iraq. **International Journal of Drug Delivery Technology**, v. 12, n. 03, p. 1418–1421, 2022.

SANCHEZ, Syrian; BESTEIRO, Sébastien. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 3095–3114, 2021.

SILVA-DÍAZ, Heber; ARRIAGA-DEZA, Emma; FAILLOC-ROJAS, Virgilio; *et al.* Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women and its associated factors among hospital and community populations in Lambayeque, Peru. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 53, n. [s.d], p. e20190164, 2020.

STAHL, Wilhelm; KANEDA, Yutaka; NOGUCHI, Takafumi. Reproductive failure in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. **Parasitology Research**, v. 80, n. 1, p. 22–28, 1994.

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

TAWFIQ, Loqman; DURIB, Ali; JAMEEL, Esraa. Concentration of Malondialdehyde in Wives Infected with *Toxoplasma gondii* which correlates with Intrauterine Insemination in Baghdad's population couples. **Georgian Medical News**, n. 344, p. 147–151, 2023.

WANG, Xueqin; ZHAN, Lu; GUAN, Chunyi; *et al.* The polymorphism of rs11614913 T/T in pri-miR-196a-2 alters the miRNA expression and associates with recurrent spontaneous abortion in a Han-Chinese population. **American Journal of Translational Research**, v. 12, n. 5, p. 1928, 2020.

YUSUF, Abdulkarim; HASSAN-KADLE, Ahmed; IBRAHIM, Abdalla; *et al.* Prevalence of Anti-*Toxoplasma gondii* and Anti-Brucella Spp. Antibodies in Pregnant Women from Mogadishu, Somalia. **Frontiers in Reproductive Health**, v. 3, 2021.

ZAINULABDEEN, Jwan Abdulmohsin. Comparative appreciation of paraoxonase activity in Iraqi women with toxoplasmosis. **Biochemical and Cellular Archives**, v. 20, n. 2, p. 5933–5937, 2020.

ZAMANIYAN, Marzieh; FAKHAR, Mahdi; TABARIPOUR, Rabeeh; *et al.* Credible Serological Evidence of Latent Toxoplasma Infection Among Women with Primary Infertility: A Ten-Year Registry-Based Study. **Acta Parasitologica**, v. 68, n. 2, p. 400–405, 2023.

ZEINALI, Shiva; KHADEM VATAN, Shahram; JAFARI, Rasool; *et al.* Prevalence and risk factors of Toxoplasma gondii infection among women with miscarriage and their aborted fetuses in the northwest of Iran. **PloS One**, v. 18, n. 10, p. e0283493, 2023.

ZHONG, Yue; CAO, Yining; GENG, Xiaoyu; *et al.* The role of microRNA-142a in *Toxoplasma gondii* infection-induced downregulation of Foxp3: implications for adverse pregnancy outcomes. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, 2024.



BIOMEDICINA - Biologia molecular e Biotecnologia

CAPÍTULO 9

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA: FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Brenna Moizinho BARBOSA ¹

Larissa Alves AZEVEDO ¹

Celene da Silva SANT'ANA ¹

Júlia Roberta Oliveira de SOUSA ¹

Fabio Marcel da Silva SANTOS ²

¹ Graduandas do curso de Biomedicina, UFPB; ² Orientador/Professor do Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB
fabiomarcelss@yahoo.com.br

RESUMO: A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e continua sendo um desafio crítico para a saúde pública. Seus impactos na fertilidade feminina incluem, abortos espontâneos, natimortos e infertilidade. No entanto, os mecanismos subjacentes a essas associações ainda são investigados. A pesquisa bibliográfica teve como objetivo explorar a relação entre toxoplasmose e infertilidade em gestantes, mulheres em idade fértil e inférteis, abrangendo aspectos imunológicos, genéticos, comportamentais e endócrinos. Esta revisão integrativa baseou-se em publicações obtidas nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. A pesquisa foi realizada no período de janeiro a março de 2025, resultando na seleção e análise de 18 publicações. Evidenciou-se que hábitos individuais e depressão modulam o risco reprodutivo, bem

como a soroprevalência significativa de anticorpos IgG, associada à toxoplasmose crônica, que pode potencializar a infertilidade. As modulações de microRNAs, os polimorfismos e algumas citocinas (IL-12, IL-10, IL-6, IL-1 β) foram relacionadas a malformações embrionárias e abortos. Adicionalmente, o estresse oxidativo, altos níveis do hormônio antimülleriano (AMH) e mediadores infecciosos (fosfolipase e ciclofilina) foram identificados como fatores que afetam negativamente a fertilização, ovulação e receptividade uterina. Assim, os estudos sugerem uma relação entre toxoplasmose e problemas reprodutivos em mulheres, destacando a necessidade de implementação de medidas preventivas contra esta parasitose e investigações mais aprofundadas sobre o tema.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*. Esterilidade feminina. Doenças ginecológicas.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* que é um parasito intracelular obrigatório pertencente ao filo *Apicomplexa* (Sanchez e Besteiro, 2021). A infecção pode ocorrer em animais selvagens, domésticos e nos seres humanos podendo ser aguda, congênita ou associada ao sistema nervoso central (SNC). A sua patogenicidade e virulência são variáveis, de acordo com o genótipo responsável pela infecção (Evangelista *et al.*, 2020; Sanchez e Besteiro, 2021; Silva-Díaz *et al.*, 2020).

O ciclo heteroxênico da toxoplasmose envolve felídeos (hospedeiros definitivos) e mamíferos, aves ou répteis (hospedeiros intermediários). Felinos não imunes ingerem

oocistos ou cistos contendo bradizoítos, que são liberados no intestino por ação enzimática, invadem células epiteliais e diferenciam-se em merozoítos. Após ciclos assexuados, formam-se gametas masculinos e femininos, cuja fecundação gera oocistos diploides. Esses são eliminados nas fezes, contaminando o ambiente e infectando novos hospedeiros (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022; Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024; Sanchez e Besteiro, 2021).

Os hospedeiros intermediários ingerem os cistos ou oocistos, que possuem esporozoítos presentes na sua região interna, através de água ou alimentos contaminados. Nas células do hospedeiro irá ocorrer a diferenciação para a forma taquizoíta, que se reproduzem de maneira ativa e rápida. Os taquizoítos podem se diferenciar em formas encistadas, denominadas bradizoítos, de reprodução lenta, que conseguem permanecer nos tecidos por um longo período. A presença de bradizoítos caracteriza a toxoplasmose latente ou crônica (Sanchez e Besteiro, 2021; Zamaniyan *et al.*, 2023).

A toxoplasmose é uma doença de notável relevância para a saúde pública, especialmente em pacientes imunocomprometidos e gestantes, devido à gravidade das infecções nesse período (Brasil, 2010). A infecção é comumente assintomática em indivíduos imunocompetentes; contudo, em alguns casos, pode apresentar manifestações sistêmicas como, por exemplo, linfadenite, quadro febril, acometimento pulmonar, miocárdico, ocular hepático, cerebral e reprodutivo (Brasil, 2010; Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

As mulheres grávidas representam uma população de risco devido à toxoplasmose congênita, ocasionada pela

primoinfecção, pela ingestão de oocistos ou cistos, ou pela reativação da infecção crônica, especialmente em imunodeficientes. Isso ocorre devido à liberação de taquizoítos provenientes dos cistos localizados nos tecidos para a placenta, podendo infectar o feto e ocasionar diversas complicações na gravidez (Mocanu *et al.*, 2021; Zeinali *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas da toxoplasmose neonatal dependem do trimestre gestacional em que ocorreu a transmissão. O primeiro trimestre possui uma prevalência significativamente menor de contaminação, porém uma sintomatologia mais grave, com a ocorrência de mortalidade fetal (abortos ou natimortos), comparado com infecções no terceiro trimestre de gestação, que apresentam uma probabilidade maior de contaminação e menor mortalidade do feto. A tríade clássica de manifestações clínicas que pode ocorrer nas crianças afetadas inclui alterações oculares (coriorretinite), hidrocefalia (macrocefalia ou microcefalia) e calcificações intracranianas (Mocanu *et al.*, 2021; Zeinali *et al.*, 2023).

No sistema reprodutivo, a presença dos cistos compromete o microambiente endometrial, a integridade dos ovários e a qualidade dos óvulos, além de provocar desequilíbrios hormonais essenciais para a manutenção da fertilidade (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024). Tais alterações, ao prejudicarem a receptividade uterina e a regulação dos processos ovulatórios, são potenciais mecanismos para infertilidade, ressaltando a complexidade dos impactos da toxoplasmose e a importância de um manejo clínico rigoroso para mitigar suas consequências a longo prazo.

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal, independentemente do sexo, de alcançar a concepção após um período contínuo de relações sexuais regulares sem o uso consistente de métodos contraceptivos – tipicamente por pelo menos seis meses, ou, conforme a definição clínica, um ano ou mais de relações desprotegidas (Radhi *et al.*, 2022). Esse distúrbio, que assume relevância significativa na saúde pública e afeta emocionalmente os indivíduos, tem sido associado à toxoplasmose (Hlaváčová *et al.*, 2021).

O diagnóstico da toxoplasmose é realizado por meio de métodos laboratoriais, como testes sorológicos e técnicas moleculares, que identificam moléculas provenientes do parasito ou dos anticorpos produzidos pelo organismo (Yusuf *et al.*, 2021). Testes sorológicos que detectam os níveis de imunoglobulinas IgG e IgM, como exemplo o teste de ensaio imunoenzimático (ELISA), são em sua maioria, amplamente utilizados para o diagnóstico de toxoplasmose em fase aguda ou no histórico de infecções passadas (Zainulabdeen, 2020).

Esta revisão bibliográfica tem o objetivo de explorar de forma integrada as diversas associações identificadas entre a toxoplasmose e a infertilidade, abordando aspectos imunológicos, genéticos, comportamentais e endócrinos. Essa abordagem multifacetada visa oferecer uma compreensão abrangente das evidências e dos mecanismos pelos quais a toxoplasmose pode afetar a fertilidade feminina.

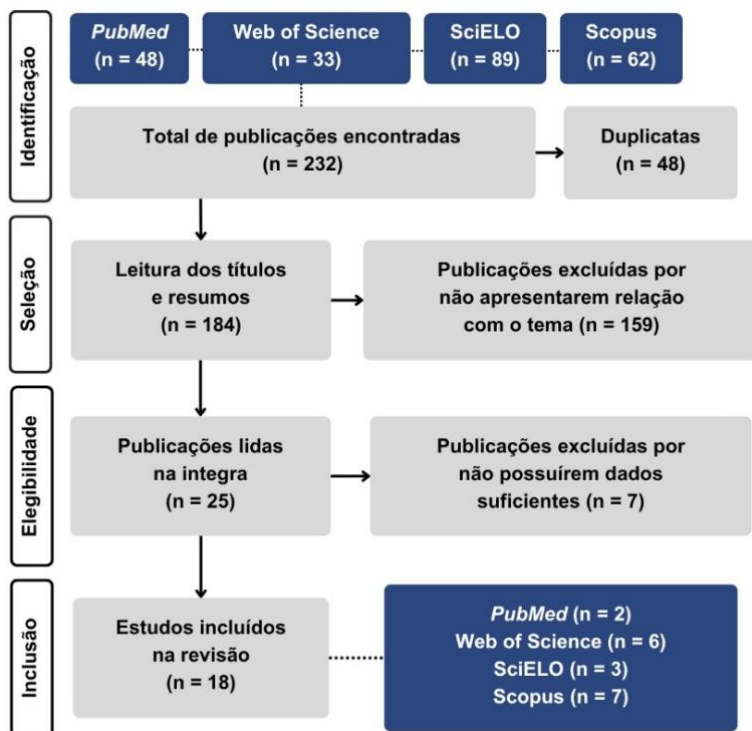
MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que compreende um método criterioso com diretrizes referente a uma questão norteadora, extração, análise e discussão dos dados obtidos (Hopia; Latvala; Limatainen, 2016). Para isso, adotou-se a seguinte questão norteadora: “Quais são os mecanismos e evidências do impacto direto da toxoplasmose na infertilidade feminina?”.

A pesquisa foi realizada no período de janeiro a março de 2025, a partir de publicações encontradas nas principais bases de dados de relevância: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. Foram selecionados descritores a partir dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que apresentavam relação com o tema, tais como “*Toxoplasma gondii*”, “toxoplasmosis”, “infertility” e “fertility”. Esses descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos “and” e “or”.

As etapas utilizadas na busca e seleção das publicações é representado no fluxograma a seguir (Figura 1). Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Figura 1. Fluxograma de busca para composição da amostra do estudo de revisão integrativa.



Fonte: Elaboração própria (2025).

Os seguintes critérios de inclusão foram definidos para a seleção dos trabalhos: (1) estudos publicados nos últimos cinco anos; (2) artigos completos nos idiomas português ou inglês; (3) estudos que abordassem a relação da presença do protozoário *Toxoplasma gondii* com problemas na fertilidade em mulheres

no período gestacional, férteis ou inférteis; (4) estudos experimentais, observacionais, casos-controles, transversais e coortes.

Como critérios de exclusão foram selecionados: (1) estudos que não estavam incluídos no corte temporal; (2) duplicatas; (3) textos incompletos; (4) revisões de literatura; (5) trabalhos que abordem a infertilidade em bovinos, caprinos, suínos, ovinos ou somente no contexto da infertilidade masculina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram identificados inicialmente 232 publicações nas bases de dados *PubMed* (n=48), *Web of Science* (n= 33), *SciELO* (n=89) e *Scopus* (n=62). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 18 publicações, provenientes das seguintes bases de dados: *PubMed* (n=2), *Web of Science* (n= 6), *SciELO* (n=3) e *Scopus* (n=7). Todas as publicações estavam redigidas no idioma inglês.

Durante a revisão foi importante a investigação de dados sobre a soroprevalência das imunoglobulinas IgG e IgM e sua relação com desfechos reprodutivos adversos, como abortos e a ausência de gravidez, evidenciando a interferência da infecção no estabelecimento e manutenção da gestação (Bahçeci *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Silva-Díaz *et al.*, 2020). De igual relevância foi a análise dos perfis de microRNAs, os quais podem estar correlacionados com

malformações embrionárias e abortos, sugerindo mecanismos moleculares subjacentes (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Ademais, foram consideradas as influências da idade e dos hábitos individuais como potenciais moduladores do risco reprodutivo. Também foi significativa a associação entre a depressão, frequentemente relacionada à infecção por *Toxoplasma gondii* (Hlaváčová *et al.*, 2021). No âmbito imunológico, a relação entre a toxoplasmose e a produção de citocinas, com destaque para as interleucinas IL-12, IL-10, IL-6 (na variante -174 G/C) e IL-1 β (+3954 G>A), foi examinada para esclarecer sua influência na infertilidade (Mousa e Jasim, 2021). Por fim, foram avaliadas as interrelações entre os níveis de hormônio antimülleriano (AMH), as respostas imunológicas e a ocorrência de gravidez, bem como os mediadores da infecção (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

Os tópicos com estas discussões estão destrinchados a seguir para maior compreensão dos resultados:

Faixa etária, hábitos e local de habitação

No que se refere à faixa etária das mulheres nos estudos revisados, foi prevalente a soropositividade para toxoplasmose, em sua maioria anti-*Toxoplasma* IgG, em mulheres em idade fértil e avançada. Isso mostra a suscetibilidade das mulheres à positividade e, conseqüentemente, à infertilidade em qualquer faixa etária.

Foi encontrado em 4 estudos (Zeinali *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Radhi *et al.*, 2022; Bahçeci *et al.*, 2023) uma alta prevalência de soropositividade para toxoplasmose em mulheres em idade fértil e sexualmente ativas entre 18 e 29 anos. Isso demonstra que mulheres em idade

reprodutiva são grupo de risco para infecções por *Toxoplasma gondii* (Bahçeci *et al.*, 2023).

De maneira semelhante, outras 4 pesquisas (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zamaniyan *et al.*, 2023; Yusuf *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2023) evidenciaram maior positividade de toxoplasmose com a idade, entre 30 e 49 anos. Isso pode ser explicado pelo maior período de exposição aos fatores de risco (Yusuf *et al.*, 2021).

A alta prevalência da soropositividade de toxoplasmose nas mulheres estudadas por Zeinali *et al.* (2023), Tawfiq, Durib e Jameel (2023), Mahmood e Kahya (2021) e Silva-Díaz *et al.* (2020) teve uma relação significativa com algumas situações, tais como: consumo de carne mal cozida; exposição a fatores de riscos como o contato com gatos, solo; realização de atividades agrícolas ou de jardinagem; ingestão de vegetais crus e não lavados corretamente e o consumo de água não potável. De acordo com Zeinali *et al.* (2023), o risco de contaminação com toxoplasmose era 16 vezes menor para aquelas que consumiam carne cozida, como também o contato com gatos fora de casa que aumentava em 27 vezes a probabilidade de contaminação.

Há uma equivalência de infecções nas áreas urbanas e rurais. O predomínio em áreas urbanas que, segundo Silva-Díaz *et al.* (2020) pode estar relacionado ao aumento da urbanização em países em desenvolvimento, associado a fatores de saúde precária e controle inadequado dos alimentos. Já a incidência em áreas rurais pode estar relacionada ao contato com animais domésticos e à realização de atividades

agrícolas, que envolvem o contato com o solo (Mahmood e Kahya, 2021).

Portanto, de acordo com os estudos analisados, as infecções por toxoplasmose estão relacionadas a fatores mais complexos do que apenas idade, hábitos e local de habitação (Silva-Díaz *et al.*, 2020). Contudo, esses fatores tornam as mulheres mais suscetíveis à infecção, especialmente os hábitos, visto que não houve diferença significativa entre idade e local de habitação (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023).

Soroprevalência das imunoglobulinas anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM e infertilidade

Em relação à soroprevalência das imunoglobulinas anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM, utilizadas para o diagnóstico de toxoplasmose, foi observado na maioria dos estudos revisados a presença significativa de anticorpos anti-*Toxoplasma* IgG. Isso pode estar fortemente associado a infecções crônicas e problemas de reprodução em mulheres na idade fértil, grávidas ou inférteis (Bayani *et al.*, 2022; Mahmood e Kahya, 2021; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zamaniyan *et al.*, 2023).

Os estudos de Zeinali *et al.* (2023) e Mahmood e Kahya (2021) observaram a relação entre a soropositividade, principalmente de anticorpos anti-toxoplasma IgG, para toxoplasmose e a ocorrência de abortos espontâneos e histórico obstétrico ruim. Isso foi evidenciado no estudo de Zeinali *et al.* (2023), no qual 70 de 73 mulheres positivas para toxoplasmose apresentaram soropositividade para IgG em um grupo de 215 mulheres com abortos espontâneos. De forma semelhante, Mahmood e Kahya (2021) observaram uma incidência elevada de IgG em 34 (31,2%) de 109 grávidas com

histórico obstétrico ruim. Em ambos os estudos, foi prevalente a ocorrência de abortos no primeiro trimestre de gestação, com 55,3% (Zeinali *et al.*, 2023) e 64,3% (Mahmood e Kahya, 2021).

Abortos relacionados a infecção por *Toxoplasma gondii* foram avaliados nas análises de Silva-Díaz *et al.* (2020), realizadas no Peru com 218 gestantes, nas quais foram observada a prevalência de anticorpos anti-*T.gondii* em 78 das mulheres avaliadas. Dessas, 66 apresentaram alta avidéz para anti-*T.gondii* IgG e 12 apresentaram anticorpos IgM anti-*T.gondii* ou IgG de baixa avidéz. A avaliação da história de ameaça de aborto mostrou que 50 pacientes tinham históricos anteriores e 27 apresentaram ameaças de aborto na gestação atual.

Em um outro estudo transversal de Yusuf *et al.*, 2021, na Somália, 119/307 das mulheres gestantes apresentavam história prévia de aborto e anticorpos anti-*T.gondii* foram detectados em 159/307 dessas gestantes. Isso reforça a recorrência do risco de aborto nas infecções por toxoplasmose influenciando fortemente a fertilidade feminina.

Em 5 estudos foi evidenciado que a soroprevalência de IgG anti-*Toxoplasma gondii* está associada à infertilidade feminina. (Bahçeci *et al.*, 2023; Radhi *et al.*, 2022; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020; Zamaniyan *et al.*, 2023). A infecção crônica está vinculada com endometrite, atrofia ovariana/uterina e comprometimento da foliculogênese, decorrentes da liberação de taquizoítos de cistos endometriais, principalmente em mulheres imunossuprimidas (Hilal; Ardalan; Salih, 2024; Mocanu *et al.*, 2021; Radhi *et al.*, 2022; Tawfiq;

Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020; Zamaniyan *et al.*, 2023).

Na pesquisa de Tawfiq, Durib e Jameel (2023), 54,75% das mulheres inférteis foram anti- toxoplasma IgG positivas. Paralelamente, a pesquisa de Zainulabdeen (2020) e Radhi *et al.* (2022), também demonstraram altos níveis de IgG *T. gondii* presentes no grupo de mulheres inférteis. Já no estudo de Bahçeci *et al.* (2023) que se utilizou testes anti-*Toxoplasma* IgM e IgG em mulheres de policlínicas do hospital de treinamento e pesquisa na Turquia, entre 2018 e 2020, verificou-se que, dos 4162 testes anti-*Toxoplasma gondii* IgM, apenas 58 foram positivos, e dos 3143 testes anti-toxoplasma IgG, 971 (30,9%) foram reativos

Evidências sorológicas representadas na pesquisa de Zamaniyan *et al.* (2023), no Irã, demonstraram que, em um estudo com 520 mulheres inférteis, 242 foram detectadas com anticorpos anti-*Toxoplasma* IgG, com apenas um caso de IgM positivo. Esses resultados reafirmam a possível relação entre a infecção crônica e a infertilidade feminina.

Os estudos também observaram uma alta prevalência de suscetibilidade à infecção por toxoplasmose pela primeira vez durante a gestação, devido à presença significativa de soronegatividade em grande parte dos casos, principalmente em mulheres jovens em idade fértil que desejavam engravidar. Esse cenário foi observado no estudo realizado por Han *et al.* (2023), na China, com 2.409.137 mulheres que desejavam engravidar nos próximos 6 meses, no qual foi visto, 3,2% IgG+, bem como soronegatividade em 97% das mulheres em idade fértil. Isso reforça a necessidade de medidas preventivas, já que

a primoinfecção gestacional implica risco de transmissão vertical para o feto, exceto em reativações por imunossupressão (Bahçeci *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023; Mahmood e Kahya, 2021; Mocanu *et al.*, 2021).

Depressão associada ao *Toxoplasma gondii* e a infertilidade

De acordo com Hlavacová *et al.* (2021), no estudo realizado em um centro de reprodução assistida foi demonstrado que a infecção latente por *Toxoplasma gondii* pode influenciar significativamente os parâmetros psicológicos em mulheres, impactando, de maneira indireta, a fertilidade. Em mulheres férteis, observou-se que os escores de depressão, medidos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), foram significativamente maiores em indivíduos *Toxoplasma*-positivos do que em *Toxoplasma*-negativos. Esse achado reforça a evidência de que a infecção latente por esse patógeno neurotrópico está associada a efeitos específicos na personalidade e no comportamento (Hlavacová *et al.*, 2021).

Além da relação entre toxoplasmose e depressão, há uma conexão bem estabelecida entre distúrbios psicológicos e infertilidade, sobretudo a depressão e ansiedade em casais inférteis (Fallahzede *et al.*, 2019 *apud* Hlavacová *et al.*, 2021).

Nesse contexto, mulheres *Toxoplasma*-positivas demonstraram maior necessidade de recorrer a técnicas de reprodução assistida, como a inseminação artificial, do que as *Toxoplasma*-negativas. Entre as mulheres férteis, a pontuação do BDI-II foi mais elevada naquelas infectadas, sugerindo que a infecção pode contribuir para níveis aumentados de sintomas depressivos (Hlavacová *et al.*, 2021).

Dessa forma, os dados do estudo citado sugerem que a infecção por *Toxoplasma gondii* pode desempenhar um papel relevante na modulação da saúde mental em mulheres, influenciando indiretamente sua fertilidade e tornando necessário um acompanhamento clínico mais detalhado nesses casos.

Gene microRNA e correlação com malformações e abortos

Associações genéticas entre a infecção por toxoplasmose e a infertilidade feminina pouco foram consideradas no âmbito dessa pesquisa. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs) emergem como candidatos-chave na regulação dos processos reprodutivos pelo estudo de Hilal, Ardalan e Salih (2024). Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificantes que regulam a expressão gênica pós-transcricional, influenciando diversos processos biológicos e doenças. Sua função é essencial para a homeostase celular, e sua disfunção pode contribuir para o desenvolvimento de patologias (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Os miRNAs influenciam a implantação embrionária, a comunicação materno-embrionária e o crescimento do embrião (Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Em particular, os miR-146a, miR-149, miR-196a2 e miR-499 têm sido apontados como essenciais para a reprodução feminina, contribuindo para a manutenção de uma gravidez bem-sucedida (Alipour *et al.*, 2019 *apud* Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Além disso, *T. gondii* possui a capacidade de modular as respostas imunes inata e adaptativa do hospedeiro ao alterar os níveis de miRNAs e de mRNAs (Hilal; Ardalan; Salih, 2024). Segundo os achados de

Zhong *et al.* (2024, *apud* Hilal; Ardalan; Salih, 2024), a regulação do miR-142a pode representar uma nova estratégia terapêutica para o manejo de complicações na gravidez.

Os dados analisados na pesquisa de Hilal, Ardalan e Salih (2024) evidenciam ainda uma forte correlação entre determinados polimorfismos em miRNA e a infertilidade associada à toxoplasmose.

Destaca-se, por exemplo, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2910164, cujo genótipo CC demonstrou maior predisposição à infertilidade. Adicionalmente, variações como rs1226933433 (genótipo AA) e rs780488034 (genótipo TT) também foram correlacionadas a riscos elevados ou redução da fertilidade, respectivamente (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Observou-se, por exemplo, que 75% das mulheres inférteis eram portadoras do genótipo CC, em comparação a 45% no grupo fértil (Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Além disso, indivíduos com o genótipo CC nos SNPs rs2910164 e rs1766309047, e com o genótipo AA nos SNPs rs1226933433 e rs78048834, parecem ter uma predisposição aumentada para dificuldades em engravidar após a infecção por *T. gondii*. Em paralelo, a análise de haplótipos do miR-146a revelou que o haplótipo CAAA está associado a maior risco de infertilidade em casos de infecção por toxoplasmose. Esses resultados alinham-se a evidências prévias sobre a influência de haplótipos genéticos em doenças infecciosas (Hilal; Ardalan; Salih, 2024) e à conexão de polimorfismos do miR-146a com abortos recorrentes (Wang *et al.*, 2020 *apud* Hilal; Ardalan; Salih, 2024).

Em síntese, a infecção por *T. gondii* pode impactar negativamente a fertilidade feminina, possivelmente através da modulação de miRNAs essenciais para a implantação e desenvolvimento embrionário. As variantes genéticas identificadas, em especial as relacionadas ao miR-146a, sugerem um mecanismo pelo qual a toxoplasmose pode influenciar processos imunológicos e endometriais, culminando em infertilidade.

Relação entre a infecção por *Toxoplasma gondii*, polimorfismos de interleucinas e infertilidade

A infecção por *T. gondii* está associada a alterações imunológicas que comprometem a saúde reprodutiva. Segundo Mousa e Jasim (2021), a infecção tem interferência na regulação de citocinas como IL-6 e IL-1 β , essenciais para o ambiente reprodutivo. No polimorfismo IL-6-174 G/C, mulheres infectadas apresentaram distribuição equilibrada dos alelos (50% G e 50% C), diferindo do grupo controle (68% G vs. 32% C). O genótipo heterozigoto GC foi vinculado a maior risco de complicações, possivelmente por desregular fatores de transcrição e ampliar a inflamação endometrial. Já no IL-1 β +3954 G>A, infectadas tiveram maior frequência do alelo G (60%) comparado a controles (predomínio do A), sugerindo impacto na implantação embrionária. Essas variações genéticas reforçam a relação entre toxoplasmose, desequilíbrio imune e infertilidade (Mousa e Jasim, 2021).

Em pacientes infectadas, a frequência do alelo G foi de aproximadamente 60%, enquanto o alelo A atingiu cerca de 33,3%, refletindo uma distribuição dos genótipos na qual 70% eram GG, 26% GA e 4% AA. Em contraste, no grupo controle,

os genótipos foram distribuídos como 54% GG, 2% GA e 44% AA. A maior prevalência dos genótipos GA e AA em mulheres infectadas, associada a maior risco no modelo codominante, indica que esses polimorfismos podem prejudicar processos reprodutivos (ovulação, fertilização e implantação), possivelmente pela desregulação da IL-1 β que é crucial na comunicação embrião-endométrio. Alterações combinadas em IL-6 e IL-1 β sugerem uma via patogênica entre toxoplasmose e infertilidade, reforçando a necessidade de integrar esses marcadores genéticos na avaliação de risco reprodutivo e em estratégias terapêuticas (Mousa e Jasim, 2021).

Ademais, em análise de 80 amostras de sangue de mulheres jovens (20-25 anos), Mushattat, Alaridi e Kadhim (2024) demonstraram que a infecção por *Toxoplasma gondii* eleva significativamente os níveis das citocinas IL-10 ($18,4 \pm 0,3$ pg/ml) e IL-12 ($17,32 \pm 0,3$ pg/ml), comparados ao grupo controle ($6,23 \pm 0,7$ pg/ml e $5,04 \pm 0,5$ pg/ml; $p \leq 0,001$). A IL-12, pró-inflamatória (via Th1), e a IL-10, reguladora, coexistem em desequilíbrio, alterando o microambiente imunológico e prejudicando a função ovariana — inclusive a síntese do hormônio antimülleriano (AMH), marcador crítico da reserva ovariana. Essa disfunção imunometabólica associa-se a quadros de infertilidade e complicações gestacionais, reforçando a complexidade dos mecanismos pelos quais a toxoplasmose compromete a saúde reprodutiva.

Dessa forma, tanto os polimorfismos genéticos identificados em IL-6 e IL-1 β quanto as alterações nos níveis de IL-10 e IL-12 apontam para uma associação direta entre a infecção por *T. gondii* e mecanismos imunológicos que podem

culminar em abortos espontâneos e, conseqüentemente, em infertilidade, evidenciando a importância de se considerar esses marcadores na avaliação dos impactos da toxoplasmose na saúde reprodutiva.

Estresse oxidativo e infertilidade

A resposta imune antiprotozoária produz espécies reativas de oxigênio (ROS) para combater patógenos, porém seu desequilíbrio com defesas antioxidantes gera estresse oxidativo. A infecção por *T. gondii* eleva a produção de ROS, causando danos celulares e inflamação. Esse descontrole prejudica processos reprodutivos, como fertilização, ovulação, desenvolvimento embrionário e receptividade uterina (Zainulabdeen, 2020; Tawfiq; Durib; Jameel, 2023).

De acordo com as análises de Zainulabdeen (2020), houve um aumento na presença de paraoxonase, uma família de proteínas que têm efeitos antioxidantes, em mulheres inférteis e férteis positivas para toxoplasmose, o que confirma a presença de paraoxonase para neutralizar ROS presentes na infecção. Contudo, se os níveis de espécies reativas de oxigênio forem exacerbados, mesmo altas concentrações de paraoxonase não conseguirão proteger as células dos efeitos nocivos, inclusive nos órgãos reprodutivos (Zainulabdeen, 2020).

Nas pesquisas de Tawfiq, Durib e Jameel (2023), os baixos níveis de marcadores de estresse oxidativo, como o malondialdeído, que é produzido durante o processo de peroxidação lipídica (quando os radicais livres atacam os lipídios da membrana celulares), foram relacionados ao sucesso da fertilização *in vitro* e de inseminações intrauterinas

em mulheres infectadas com toxoplasmose. Isso destaca a influência do estresse oxidativo na reprodução feminina (Tawfiq; Durib; Jameel, 2023; Zainulabdeen, 2020).

Associação entre Hormônios, Imunoglobulinas e gravidez

O hormônio antimülleriano (AMH), sintetizado pelas células da granulosa ovariana, é um marcador crucial da reserva ovariana, refletindo a quantidade de folículos primários imaturos. Pertence à família dos fatores de crescimento transformador β (TGF- β) e seus níveis diminuem com o envelhecimento e amadurecimento folicular, tornando-se quase indetectáveis na menopausa. Assim, é um excelente indicador da capacidade reprodutiva, utilizado para prever respostas a tratamentos de reprodução assistida, também auxilia no diagnóstico de alterações morfológicas, como a síndrome dos ovários policísticos (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

De acordo com Mushattat, Alaridi e Kadhim (2024), foram analisadas 80 amostras de sangue de mulheres jovens, com idades entre 20 e 25 anos, divididas igualmente entre grupo infectado por *T. gondii* e grupo controle. Este estudo evidenciou que a infecção desencadeia uma resposta imune vigorosa, refletida pelo aumento significativo das citocinas IL-2, IL-10 e IL-12. Em paralelo, observou-se que os níveis de AMH também foram substancialmente mais elevados no grupo infectado ($5,2 \pm 0,1$ pg/ml) em comparação com o grupo controle ($2,5 \pm 0,04$ pg/ml). Esses achados sugerem que a ativação imune resultante da infecção por *T. gondii* não apenas intensifica a produção de citocinas, mas pode interferir na

função ovariana ao alterar a secreção de AMH pelas células da granulosa.

Dessa forma, essas modificações podem indicar uma alteração na reserva ovariana e estar associada a quadros de infertilidade, incluindo uma predisposição ao desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos, condição caracterizada pelo acúmulo de múltiplos folículos imaturos e disfunção na maturação folicular. Assim, os dados reforçam a relevância de se considerar esses marcadores imunológicos e hormonais na avaliação dos efeitos da toxoplasmose sobre a gravidez e a saúde reprodutiva, evidenciando a inter-relação entre a resposta imune exacerbada, o aumento dos níveis de AMH e os potenciais impactos negativos na fertilidade (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024).

Já nos estudos de Zamaniyan *et al.* (2023) foi identificado que 65,77% das mulheres inférteis apresentaram soropositividade para IgG anti *Toxoplasma gondii* (indicando infecção crônica), enquanto apenas 0,19% foram positivas para IgM (infecção recente). Apesar da alta prevalência de IgG, a maioria das mulheres soropositivas exibia níveis séricos normais de prolactina (81,29%) e hormônio antimülleriano (AMH) (80,12%). Esses dados sugerem que a infertilidade associada à toxoplasmose latente pode não estar diretamente ligada a disfunções hormonais convencionais, mas sim a mecanismos imunológicos e inflamatórios (El-Tantawy; Taman; Shalaby, 2014; Kaňková; Flegr; Calda, 2015 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023).

A infecção crônica por *T. gondii* pode resultar em atrofia ovariana e falha reprodutiva, mesmo com níveis aparentemente

normais de prolactina e AMH pela ativação do eixo hipotálamo hipófise adrenal (HPA) (Stahl; Kaneda; Noguchi, 1985 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023).

Deste modo, a infecção por *T. gondii* impacta a fertilidade feminina através de vias distintas, dependendo do estágio da infecção e do perfil imunológico-hormonal. Na forma crônica, a disfunção neuroendócrina (supressão de GnRH/FSH/LH) pode levar à atrofia ovariana, mesmo com AMH normal (Stahl; Kaneda; Noguchi, 1985 *apud* Zamaniyan *et al.*, 2023). Já na fase aguda, a hiperativação imune eleva AMH, mas associada a fenótipos semelhantes à SOP, comprometendo a qualidade folicular (Mushattat; Alaridi; Kadhim, 2024). Ambos os cenários reforçam que a toxoplasmose deve ser considerada um fator de risco multifatorial para infertilidade, envolvendo não apenas marcadores hormonais (AMH, FSH, LH), mas também citocinas inflamatórias.

Mediadores enzimáticos e proteicos da infecção

Nos estudos conduzidos por Al-Kremy e Al-Qrashy (2022) foi demonstrado altas concentrações da enzima fosfolipase e da proteína ciclofilina nas infecções por *T. gondii*. A fosfolipase, particularmente a fosfolipase A2, pode interferir na reação da célula hospedeira à entrada do *T. gondii*. Isso ocorre devido à hidrólise dos fosfolípidios celulares do hospedeiro, produzindo mediadores inflamatórios que facilitam a entrada do parasito através da membrana (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022).

A proteína ciclofilina, especificamente TgCyp18, responsável por produzir óxido nítrico, crucial na inibição e replicação do parasito, pode influenciar a resposta imunológica

e controlar a reação das células do hospedeiro, proporcionando a reprodução lenta e duradoura do bradizoíto. Esses aspectos auxiliam na durabilidade do parasitismo e estabelecimento da infecção crônica, o que pode afetar diretamente os órgãos reprodutivos femininos, ocasionando problemas de fertilidade (Al-Kremy e Al-Qrashy, 2022).

Dessa forma, foi evidenciado que as proteínas fosfolipase e ciclofilina podem interferir diretamente na infertilidade feminina, auxiliando nos mecanismos de estabelecimento do *T. gondii* no hospedeiro, especialmente nos órgãos de reprodução.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, observou-se a relação direta entre infecções por *Toxoplasma gondii* e problemas reprodutivos nas mulheres, principalmente associado à infecção crônica (IgG +), com destaque para distúrbios ovarianos, abortos e falhas na implantação embrionária. Foi evidenciado que os hábitos, locais de habitação e aspectos emocionais, como depressão, estavam associados diretamente com a suscetibilidade à infecção e com isso maior risco na reprodutividade feminina.

A toxoplasmose latente demonstrou interferir no eixo hormonal, prejudicando a ovulação, apesar dos níveis normais de AMH. Além disso, mecanismos imunológicos como a desregulação de citocinas e estresse oxidativo podem comprometer o ambiente reprodutivo e até mesmo polimorfismos em microRNAs correlacionam-se com malformações e abortos.

A triagem sorológica e medidas preventivas, como educação sanitária, são essenciais para mitigar as complicações ocasionadas pela toxoplasmose. Dessa forma, é visto que a infecção pelo *T. gondii* abrange diversos mecanismos exigindo uma abordagem integrada para preservar a saúde reprodutiva feminina. Desse modo, reforça-se a necessidade de pesquisas futuras que explorem as possíveis alterações do *T. gondii* nos órgãos reprodutivos femininos, com foco nas variações hormonais e imunológicas, bem como nos efeitos do estresse oxidativo e na presença de biomarcadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIPOUR, Meysam; ABTIN, Maryam; HOSSEINZADEH, Asghar; *et al.* Association between miR-146a C > G, miR-149 T > C, miR-196a2 T > C, and miR-499 A > G polymorphisms and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 36, n. 11, p. 2237–2244, 2019.
- AL-KREMY, Noor; AL-QRASHY, Maher. Estimation of Cyclophilin and Phospholipase Enzyme in Women Infected with Toxoplasmosis. **Medical Archives**, v. 76, n. 6, p. 443–446, 2022.
- BAHÇEÇI, İlkay; KARACA, Esra; DURAN, Ömer Faruk; *et al.* Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirus in Women of Fertility Age in Our Region. **Turkiye Parazitoloj Derg**, v. 47, n. 1, p. 11–15, 2023.
- BAYANI, Masomeh; KALANTARI, Narges; ESMAILZADEH, Sedigheh; *et al.* An Evaluation of the Level of Testosterone, DHEA and Prolactin among *Toxoplasma gondii* Infected and Uninfected Infertile Couples Attending to Fatima Al-Zahra Infertility Treatment Center, Babol, Northern Iran. **Acta Facultatis Medicæ Naissensis**, v. 39, n. 1, p. 37–47, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. – 8. ed.rev. – Brasília, DF, 2010.

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

- EL-TANTAWY, Nora; TAMAN, Amira; SHALABY, Hend. Toxoplasmosis and Female Infertility: Is there a Co-Relation? **American Journal of Epidemiology and Infectious Disease**, v. 2, n. 1, p. 29–32, 2014.
- EVANGELISTA, Fernanda; MANTELO, Francini; LIMA, Keller; *et al.* Prospective evaluation of pregnant women with suspected acute toxoplasmosis treated in a reference prenatal care clinic at a university teaching hospital in Southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, n. [s.d], 2020.
- FALLAHZADEH, Hossein; ABADI, Hasan; MOMAYYEZI, Mahdiah; *et al.* The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: A meta-analysis study. **International journal of reproductive biomedicine**, v. 17, p. 153–162, 2019.
- HAN, Lu; LI, Rui; XIONG, Wenxue; *et al.* Prevalence of preconception TORCH infections and its influential factors: evidence from over 2 million women with fertility desire in southern China. **BMC women's health**, v. 23, n. 1, p. 425, 2023.
- HILAL, Amna; ARDALAN, Naksheen; SALIH, Asmaa. Gene Polymorphism and Haplotype Of Human Microna146a In Infertile Iraqi Women Infected With Latent Toxoplasmosis. **Periódico TCHÊ QUÍMICA**, v. 21, n. 48, p. 140–151, 2024.
- HLAVÁČOVÁ, Jana; FLEGR, Jaroslav; FIURAŠKOVÁ, Kateřina; *et al.* Relationship between Latent Toxoplasmosis and Depression in Clients of a Center for Assisted Reproduction. **Pathogens**, v. 10, n. 8, p. 1052, 2021.
- HOPIA, Hanna; LATVALA, Eila; LIMATAINEN, Leena. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 30, n. 4, p. 662–669, 2016.
- Archives of Suicide Research**, v. 26, n. 2, p. 819-830, 2022.
- KANKOVA, Sarka; FLEGR, Jaroslav; CALDA, Pavel. The influence of latent toxoplasmosis on women's reproductive function: four cross-sectional studies. **Folia Parasitologica**, v. 62, 2015.
- MAHMOOD, Mohammed; KAHYA, Hasan. Serological study of TORCH complex in pregnant women with an obstetric history in Mosul city, Iraq. **Current Trends in Immunology**, v. 22, n. undefined, p. 95–95, 2021.
- MOCANU, Adelina; GORUN, Florin; CIOHAT, Ioana; *et al.* Simultaneous Seroprevalence to *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Rubella Virus in Childbearing Women from Western Romania. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 9, p. 927, 2021.
- MOUSA, Nuha; JASIM, Hameed. Association of IL-1 β +3954 G>A and IL-6 -174 G/C polymorphisms in congenital toxoplasmosis. **Vaccimonitor**, v. 30, n. 3, p. 125–132, 2021.

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

- MUSHATTAT, Sukayna; ALARIDI, Jabbar; KADHIM, Salim. Effect of Some Immunological Markers on The Level of Anti-Mullerian Hormone (AMH) in Women Infected with *Toxoplasma gondii*. **Wiadomości Lekarskie**, v. 77, n. 10, p. 2020–2026, 2024.
- RADHI, Inam; JASSEM, Muna; ABBAS, Sawsan; *et al.* Study the Correlation between Pathogenic Parasitic Infections and Infertility among Women in Kerbala province, Iraq. **International Journal of Drug Delivery Technology**, v. 12, n. 03, p. 1418–1421, 2022.
- SANCHEZ, Syrian; BESTEIRO, Sébastien. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 3095–3114, 2021.
- SILVA-DÍAZ, Heber; ARRIAGA-DEZA, Emma; FAILOC-ROJAS, Virgilio; *et al.* Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women and its associated factors among hospital and community populations in Lambayeque, Peru. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 53, n. [s.d], p. e20190164, 2020.
- STAHL, Wilhelm; KANEDA, Yutaka; NOGUCHI, Takafumi. Reproductive failure in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. **Parasitology Research**, v. 80, n. 1, p. 22–28, 1994.
- TAWFIQ, Loqman; DURIB, Ali; JAMEEL, Esraa. Concentration of Malondialdehyde in Wives Infected with *Toxoplasma gondii* which correlates with Intrauterine Insemination in Baghdad's population couples. **Georgian Medical News**, n. 344, p. 147–151, 2023.
- WANG, Xueqin; ZHAN, Lu; GUAN, Chunyj; *et al.* The polymorphism of rs11614913 T/T in pri-miR-196a-2 alters the miRNA expression and associates with recurrent spontaneous abortion in a Han-Chinese population. **American Journal of Translational Research**, v. 12, n. 5, p. 1928, 2020.
- YUSUF, Abdulkarim; HASSAN-KADLE, Ahmed; IBRAHIM, Abdalla; *et al.* Prevalence of Anti-*Toxoplasma gondii* and Anti-Brucella Spp. Antibodies in Pregnant Women from Mogadishu, Somalia. **Frontiers in Reproductive Health**, v. 3, 2021.
- ZAINULABDEEN, Jwan Abdulmohsin. Comparative appreciation of paraoxonase activity in Iraqi women with toxoplasmosis. **Biochemical and Cellular Archives**, v. 20, n. 2, p. 5933–5937, 2020.
- ZAMANIYAN, Marzieh; FAKHAR, Mahdi; TABARIPOUR, Rabeeh; *et al.* Credible Serological Evidence of Latent Toxoplasma Infection Among Women with Primary Infertility: A Ten-Year Registry-Based Study. **Acta Parasitologica**, v. 68, n. 2, p. 400–405, 2023.
- ZEINALI, Shiva; KHADEMVATAN, Shahram; JAFARI, Rasool; *et al.* Prevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among women

IMPACTOS DA TOXOPLASMOSE NA INFERTILIDADE FEMININA:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

with miscarriage and their aborted fetuses in the northwest of Iran. **PloS One**, v. 18, n. 10, p. e0283493, 2023.

ZHONG, Yue; CAO, Yining; GENG, Xiaoyu; *et al.* The role of microRNA-142a in *Toxoplasma gondii* infection-induced downregulation of Foxp3: implications for adverse pregnancy outcomes. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, 2024.



BIOMEDICINA - Citología oncótica

CAPÍTULO 10

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

Júlia Roberta Oliveira de SOUSA ¹

Celene da Silva SANT'ANA ¹

Claysllanner Paola da SILVA ¹

Kayllany Maria de Andrade da SILVA ¹

Fábio Marcel da Silva SANTOS ²

¹ Graduandos do curso de Biomedicina, UFPB; ² Orientador/Professor do Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB.
fabiomarcelss@yahoo.com.br

RESUMO: O câncer do colo de útero é causado pela infecção genital persistente por tipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV). A presença do vírus no organismo e a detecção de lesões pré-cancerosas são identificadas no exame citológico preventivo conhecido como Papanicolau. Novos métodos de prognóstico e diagnóstico vem sendo estudados, como é o caso de biomarcadores específicos para essa neoplasia. Diante disso, o objetivo deste estudo foi evidenciar a eficácia dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico do câncer cervical. Para esse estudo de revisão integrativa, foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases de dados Scielo e PubMed. A pesquisa foi realizada de dezembro de 2024 a março de 2025, resultando na seleção e análise de 23 publicações. Os estudos permitiram evidenciar que os quatro biomarcadores p16, MCM2, TOP2A e Ki-67 possuem utilidades clínicas eficazes para a detecção de lesões pré-cancerosas. Esses biomarcadores apresentavam alta sensibilidade, servindo como fatores de monitoramento da

progressão da doença e acompanhamento terapêutico. A associação entre esses biomarcadores e outros métodos diagnósticos, para uma melhor especificidade. Dessa forma, conclui-se que biomarcadores celulares são capazes de promover um prognóstico e diagnóstico menos invasivo, mais específico e sensível do que o método tradicional citológico.

Palavras-chave: Biomarcadores. Câncer de colo de útero.

Papilomavírus humano.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero possui como causa básica a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), um vírus pertencente à família *Papillomaviridae* que se integra aos cromossomos humanos e manifesta os sinais e sintomas das alterações citopáticas. Existem mais de 150 tipos diferentes de HPV, revelando grande variabilidade genética e proporcionando um aumento nas taxas de infecção e pelo menos 12 tipos são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estar associados a lesões precursoras (Carvalho *et al.*, 2021).

As variantes do vírus podem ser relacionadas à origem de lesões benignas como verrugas e papilomas laríngeos (HPV não oncogênico ou de baixo risco) bem como às lesões precursoras e a vários tipos de câncer (HPV oncogênico ou de alto risco), como o câncer do colo de útero (Wild *et al.*, 2020).

Dentre os HPV de alto risco oncogênicos, os tipos 16 e 18 são mais frequentemente associados ao câncer de colo de útero, estando presentes em 70% dos casos desse tipo de

neoplasia, além de acometerem outros tipos como anogenitais e orofaríngeas, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2024).

O HPV tem tropismo por tecidos epiteliais escamosos estratificados, desse modo, pode infectar pele e mucosas, sendo transmitido por meio da relação sexual. Para a prevenção da transmissão por HPV, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a prática sexual segura e promoção do uso e fornecimento de preservativos para pessoas que já iniciaram atividade sexual. Além disso, recomenda a vacinação como medida mais eficaz de prevenção, especialmente para pessoas entre 9 e 14 anos, ideal antes do início da vida sexual (Ministério da Saúde, 2024).

O mecanismo de ação viral do HPV se dá em sua integração nos cromossomos humanos, levando à transformação celular. Essa integração desregula os genes E6 e E7, que atuam na regulação do ciclo celular. O gene E6 inibe a proteína p53, que por sua vez, controla a resposta celular ao estresse, incluindo dano ao DNA e infecção viral. Por outro lado o gene E7, inibe a proteína que previne a divisão celular por bloquear a atividade de fatores de transcrição. Essas alterações reduzem a apoptose e promovem a replicação desordenada e exacerbada do epitélio uterino, contribuindo para o desenvolvimento do câncer de colo de útero (Nagawa *et al.*, 2010; INCA, 2023).

O câncer cervical geralmente se desenvolve a partir de lesões pré-existentes, escamosas e não invasivas, sendo chamado inicialmente de neoplasia intraepitelial cervical (NIC),

que pode ser classificado de baixo ou alto grau de acordo com a gravidade da lesão (Ding *et al.*, 2020).

O diagnóstico precoce de câncer cervical possibilita o tratamento em estágio inicial, sendo essencial reconhecer sinais e sintomas como sangramento incomum entre períodos menstruais, dor persistente nas costas pernas ou pelve, perda de peso, fadiga e falta de apetite (Who, 2024). Devido à inespecificidade desses sintomas, é essencial a utilização de outros métodos para confirmação clínica. Além disso, como o câncer do colo de útero se desenvolve gradualmente, o diagnóstico precoce é de extrema importância para sua prevenção (Ding *et al.*, 2020).

Segundo a World Health Organization (2024), fatores contribuintes impulsionam a propensão de infecção pelo HPV, e mulheres diagnosticadas com o vírus têm seis vezes mais chances de desenvolver o câncer de colo de útero. A progressão da infecção depende do tipo específico de HPV, do estado imunológico, do uso de contraceptivos hormonais e do tabagismo, que reduzem as células de defesa do epitélio cervical, facilitando a incidência de infecções virais e favorecendo o processo de carcinogênese. Enquanto a maioria das infecções em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que, acima dessa idade, a persistência é mais frequente. A eliminação do câncer cervical urge de prevenção por meio da vacinação, tratamento de lesões precursoras e o rastreamento por triagem, sendo teste de DNA do HPV o mais recomendado. O teste de HPV é o mais recomendado por apresentar maior eficácia na detecção de

lesões precursoras do câncer do que o rastreamento baseado em citologia (Carvalho *et al.*, 2022).

Vale salientar que apenas a infecção pelo HPV não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, sendo assim, o HPV é considerado um fator necessário, mas não isoladamente suficiente para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. O risco de desenvolver o câncer do colo do útero é de cerca de 30% caso as lesões precursoras não sejam tratadas, reforçando a imprescindibilidade da detecção precoce para intervenção e controle da progressão da doença (Wild *et al.*, 2020).

O exame Papanicolau é o exame ginecológico preventivo mais comum para identificar lesões precursoras do câncer cervical, identificando células anormais no revestimento do colo do útero antes de sua progressão para o câncer. Contudo, ele não é capaz de diagnosticar a presença do vírus, mas é considerado o melhor método para detectar câncer de colo do útero e suas lesões precursoras (Ministério da Saúde, 2020). O exame é obtido através do esfregaço da ectocérvice e endocérvice, que é fixado no vidro de forma imediata e, embora a qualidade das amostras seja em sua maioria satisfatórias, resíduos celulares turvos podem dificultar a visualização e causar resultados inconclusivos ou errôneos. Anormalidades de células escamosas e glandulares podem ser detectadas em esfregaços cervicais, sendo o mais comum a presença de células escamosas atípicas de significado desconhecido, associado à neoplasia intraepitelial cervical. O exame é amplamente utilizado no Brasil como método de prevenção do

câncer do colo do útero, recomendado anualmente para mulheres entre 25 e 64 anos (Dovnik *et al.*, 2023).

O diagnóstico padrão do câncer cervical inclui a análise do histórico da paciente, exames físico laboratoriais e exames de imagem, principalmente a ressonância magnética (RM) (Buchele *et al.*, 2023). A colposcopia é um exame que permite a visualização do colo do útero e demais órgãos do trato genital inferior feminino de forma detalhada, investigando se as lesões evidenciadas são benignas, pré-malignas ou malignas (câncer) (Dovnik *et al.*, 2023).

Apesar do exame de Papanicolau ser efetivo na observação de alterações citológicas na cervical antes de uma quimioterapia, não é muito útil para o pós-terapêutico visto que há alterações induzidas pela terapia e, dessa forma, o que será observado é diretamente afetado pelo tratamento. Nesse sentido, novos testes moleculares, como biomarcadores, têm contribuído de forma significativa para a detecção do patógeno pois visam maior sensibilidade e especificidade para o prognóstico de câncer cervical (Desai *et al.*, 2025).

Os biomarcadores são indicadores moleculares mensuráveis que distinguem, de maneira precisa e objetiva, um estado biológico natural de uma doença. Indicam moléculas secretadas pelas células responsáveis pela doença ou desencadeadas por uma intervenção terapêutica. São considerados uma chave terapêutica, uma vez que apresentam grande eficácia de diagnóstico e prognóstico, além de melhores taxas de sobrevivência para os pacientes (Purkayastha *et al.*, 2023).

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

Os marcadores de câncer são extensivamente utilizados para tratamento e monitoramento, relacionando a progressão da doença, resposta a medicamentos, recaídas e resistência medicamentosa. Segundo Purkayastha *et al.* (2023), o maior percentual de pesquisas relacionadas à biomarcadores são centradas ao estudo do câncer, utilizando de diversos métodos e tecidos a fim de identificar biomarcadores de doenças em um estágio inicial.

O método de coleta de amostras depende do tipo de câncer que será analisado, pois diferentes biomarcadores estão presentes nos tecidos tumorais e fluidos biológicos, e podem abranger uma diversidade molecular extensa, incluindo DNA, mRNA, fatores de transcrição, proteínas de superfície celular e proteínas secretadas (Purkayastha *et al.*, 2023). Vale salientar que a detecção de um biomarcador deve ser quantitativa ou qualitativa. Segundo Kakali *et al.*, (2023), a quantificação de um biomarcador indica a sua quantidade com relação à progressão da doença, ou seja, determina seu estágio, enquanto a análise qualitativa avalia a gravidade da doença.

Pesquisas relacionadas à biomarcadores são bastante desafiadoras devido à complexidade da doença em si. Para a identificação de biomarcadores, é necessária a compreensão da doença em questão a fim de explicitar a etiologia da doença e sua progressão à resistência terapêutica. Nesse sentido, cerca de 90% do câncer de colo de útero ocorre na chamada zona de transformação, região do colo uterino onde o epitélio colunar foi e/ou está sendo substituído pelo novo epitélio escamoso neoplásico. Esse fenômeno ocorre em resposta a estímulos fisiológicos da mulher e desempenha um processo de

transformação crucial na carcinogênese cervical (Wild *et al.*, 2020).

O presente trabalho tem como objetivo analisar as vantagens da quantificação de biomarcadores como método diagnóstico e prognóstico em lesões pré-cancerígenas e no câncer cervical. Para isso, apresentou-se os principais biomarcadores tumorais e seus mecanismos de ação, assim como as análises de pesquisa, incluindo a sensibilidade e especificidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, um método pautado em diretrizes específicas que abordam uma questão central. A seguinte questão norteadora foi adotada para conduzir o estudo: “Como os biomarcadores celulares podem contribuir para inovações na detecção precoce e prognóstico do câncer cervical, melhorando a precisão do diagnóstico e o manejo terapêutico?”.

A pesquisa foi realizada no período de dezembro de 2024 a março de 2025 a partir da seleção de artigos indexados nas bases de dados Web of Science, SciELO e Pubmed. Para a realização da busca nessas bases de dados foram utilizados descritores indexados, identificados e definidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) garantindo a especificidade na terminologia utilizada, os quais apresentavam relação com o tema do estudo e incluíam termos em inglês: cancer biomarkers; papillomavirus; uterine cervical neoplasms e Ki-67 antigen. Além disso,

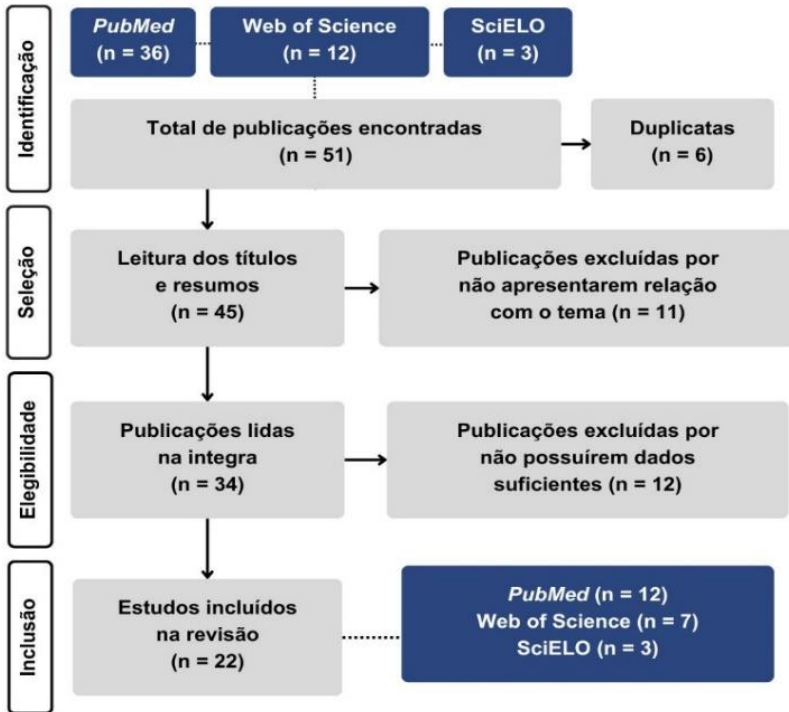
BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

também foram incluídos os termos correspondentes em português, tais como: biomarcadores de câncer; papiloma vírus; neoplasias do colo de útero e antígeno Ki-67. Estes descritores foram combinados com os operadores booleanos “and” e “or” com a finalidade de obter maior abrangência e refinamento dos resultados.

Para a seleção dos trabalhos que fundamentaram este estudo, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão que foram definidos da seguinte maneira: (1) artigos publicados no período de 2019 a 2024; (2) estudos que abordassem acerca de biomarcadores associados ao câncer cervical; (3) publicações com foco no diagnóstico e prognóstico do câncer cervical; (4) artigos que estivessem disponíveis na íntegra; (5) artigos redigidos nos idiomas português ou inglês.

Como critérios de exclusão foram estabelecidos: (1) artigos que foram publicados fora do período temporal determinado; (2) publicações que não estavam disponíveis na íntegra; (3) artigos que não abordassem diretamente o tema da pesquisa; (4) duplicatas. Para melhor visualização do processo de seleção, foi elaborado um fluxograma detalhado com as etapas seguidas para seleção dos artigos que foram utilizados no presente estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com as etapas para a seleção de artigos para compor o presente estudo.



Fonte: Elaboração própria (2025).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foi realizada uma seleção prévia de 51 artigos que preenchiam, em um primeiro momento, os critérios básicos de busca. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 22 publicações, provenientes das seguintes bases de dados: PubMed (12), WebOfScience (7) e SciELO (3). A análise dos estudos selecionados focou na

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

identificação e avaliação de biomarcadores envolvidos no diagnóstico e prognóstico do câncer cervical, buscando compreender seu potencial clínico na detecção precoce e predição da progressão tumoral. Os artigos selecionados abordam o diagnóstico e prognóstico do câncer cervical, evidenciando quatro biomarcadores como alternativas viáveis para o diagnóstico precoce dessa neoplasia: p16, Ki-67, TOP2A e MCM2.

Visto que o exame tradicional para detecção de lesões pré-cancerosas decorrentes da infecção persistente pelo HPV apresenta baixa especificidade, há discordâncias quanto ao valor prognóstico do genótipo viral. Segundo Dovník *et al.* (2023), estudos anteriores produziram resultados divergentes e discrepantes sobre essa questão. O Papanicolau apresenta limitações na especificidade para a detecção de lesões pré-cancerosas cervicais. Caso a triagem fosse baseada exclusivamente nesse teste, haveria um aumento significativo nas taxas de encaminhamentos para colposcopia, método para identificar lesões pré-cancerosas. Portanto, muitas estratégias de triagem vêm sendo estudadas, como biomarcadores específicos, com maior destaque para o marcador proteína 16 (p16), especificamente a p16INK4A, potencial substituto para o diagnóstico da infecção por HPV. A análise de expressão exacerbada de p16, observada por imuno-histoquímica, tem sido fortemente relacionada à presença de cânceres cervicais (Mata *et al.*, 2021).

Segundo Ishikawa *et al.* (2021), a expressão da proteína p16 não apenas serve como um marcador de infecção por HPV, mas também como uma proteína supressora de tumor. Sua

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

principal função é a regulação do ciclo celular, exercendo um efeito protetor contra o crescimento tumoral, ao inibir a atividade da ciclina D/CDK4/6. Estudos conduzidos por Ishikawa indicaram que há correlação entre a hiperexpressão do p16 e o prognóstico de adenocarcinoma cervical. A expressão exacerbada de p16 foi identificada nos estágios iniciais da doença, seguida de uma redução significativa conforme o câncer cervical progredia.

Diante da pesquisa realizada, a expressão de p16INK4A foi avaliada tanto no núcleo quanto no citoplasma, utilizando técnicas de imunohistoquímica. Dessa forma, foram identificadas três categorias de coloração que indicam a intensidade da densidade tumoral: 0 (indetectável), 1+ (baixa densidade) e 2+ (alta densidade). As amostras classificadas como 1+ ou 2+ apresentaram uma coloração mais forte, mostrando um resultado satisfatório, uma vez que 70% das células cervicais com o adenocarcinoma continham forte expressão de p16. A correlação entre a expressão de p16 e características citopatológicas demonstraram resultados positivos e favoráveis para o uso diagnóstico do p16 (Ishikawa *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que, segundo Ishikawa *et al.* (2021), o diagnóstico do câncer de colo de útero depende do estado da infecção pelo HPV. A priori, acreditava-se que tumores com alta taxa de expressão de p16 previa um bom prognóstico, uma vez que o p16 é um dos marcadores de infecção por HPV. Seguindo evidências do funcionamento do sistema imune, antígenos virais são detectados e estimulam linfócitos, que por sua vez, expressam moléculas que ativam células TCD8, promovendo o

ataque às células cancerígenas. No entanto, a relação entre a expressão de p16 e moléculas relacionadas ao ponto de verificação imunológica é inversamente proporcional.

Nesse sentido, a alta expressão do biomarcador p16 é considerada presente nos estágios iniciais em comparação com os estágios mais avançados. Explicações para esse fenômeno incluem a possibilidade da p16 funcionar também como uma proteína supressora tumoral, acentuando a indução da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb). Essa suposição fisiopatológica é a mais importante, pois a p16 e a pRb formam uma alça de feedback negativo, somado a inativação do pRb que leva a hiperexpressão de p16, resultando na desregulação de CDK4 e CDK6. O aumento da sua expressão no epitélio escamoso se dá através da via E7/pRb, mecanismo pelo qual o HPV promove o desenvolvimento do câncer cervical. A oncoproteína E7 do HPV se liga à pRb, degradando-a por fosforilação, causando descontrole no ciclo celular devido a liberação do fator de transcrição E2F. Nesse contexto, a p16 atua como um entrave à progressão do ciclo celular, permitindo a detecção do acúmulo da proteína p16 no citoplasma e núcleo por imunocoloração (Dovnik *et al.*, 2023).

A redução da expressão de p16 em cânceres cervicais mais agressivos pode ser atribuída ao fato de que o adenocarcinoma cervical associado ao HPV, possivelmente deixa de expressar p16 após alguma alteração maligna. Atualmente, não existem marcadores conhecidos que predizem à perda da expressão de p16 em alguns tumores associados à HPV antes de haver a confirmação de serem malignos (Ishikawa *et al.*, 2021).

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

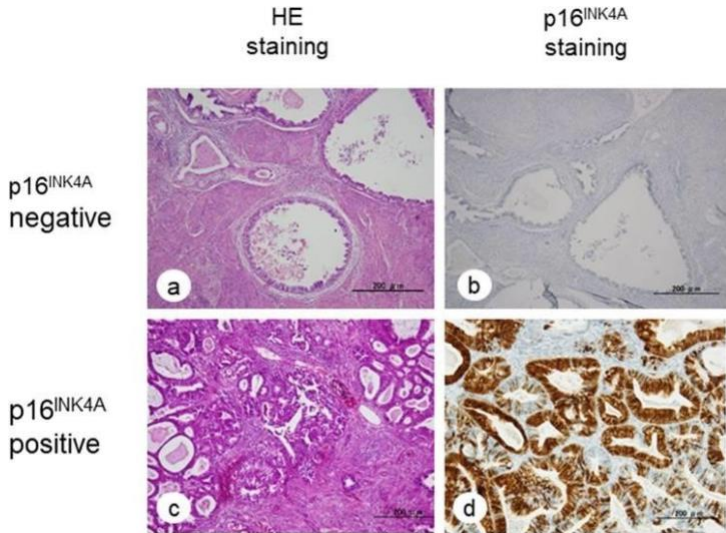
Na pesquisa de Ishikawa *et al.* (2021), mecanismos de escape imunológico também foram analisados no teste. Assim, além da análise imuno-histoquímica, o diagnóstico requer uma posterior análise de características clínico-patológicas e da imunocoloração dos pacientes com câncer cervical, cuja avaliação se dá nas três categorias de densidade tumoral, semelhante à avaliação da expressão de p16. (Ishikawa *et al.*, 2021).

A forte coloração de p16 está constantemente presente na maioria dos cânceres associados ao HPV, enquanto cânceres não associados são majoritariamente p16 negativos (Mata *et al.*, 2021).

A Figura 2 ilustra a análise histopatológica por técnicas de imuno-histoquímica das amostras obtidas de pacientes com adenocarcinoma cervical, destacando a expressão da proteína p16INK4A. Na imagem, a coloração por hematoxilina e eosina (HE) permite a visualização geral da arquitetura tecidual e das características celulares, enquanto a técnica de imuno-histoquímica foi empregada para detectar a presença do biomarcador.

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

Figura 2. Expressão da proteína p16^{INK4A} em amostras adenocarcinoma cervical, analisadas em testes imunohistoquímicos, e sua relação com fatores citopatológicos de amostras obtidas de pacientes.



Fonte: Ishikawa *et al.*, 2021.

Os biomarcadores celulares apresentam melhores resultados para prognóstico e diagnóstico de câncer cervical por identificarem aspectos que podem servir de análise da gravidade da doença, sendo essenciais para o acompanhamento do tratamento da paciente. Essa classe de diagnóstico vem sendo aprimorada a fim de serem usados no processo de detecção precoce da doença (Ding *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado por Moral-Hernández (2021), foram analisadas amostras de citologia em meio líquido para identificar entre os biomarcadores TOP2A/MCM2 e p16 quais

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

apresentavam maior capacidade de detecção de lesões cervicais com maior risco de progressão para câncer cervical. Como resultado, observou-se que a associação dos biomarcadores TOP2A/MCM2 apresentaram melhor capacidade de discriminar lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau.

O gene TOP2A codifica a topoisomerase II-alfa, uma enzima nucleica responsável pela condensação cromossômica, separação das cromátides, desenovelamento das fitas de DNA superenoveladas durante a prófase e segregação das cromátides irmãs ao final da divisão celular. A expressão aumentada de TOP2A está relacionada ao aumento da divisão celular de células cancerígenas e a consequente redução dos períodos de sobrevivência dos pacientes (Zhao *et al.*, 2020). Dessa forma, TOP2A se torna um possível biomarcador para diagnóstico precoce do câncer cervical. É um biomarcador que apresenta sensibilidade na identificação de tipos de tecidos com câncer, e que visa analisar lesões benignas, cancerosas e pré-cancerosas, sendo considerado um potencial biomarcador na alteração displásica e maligna do epitélio cervical (Zuberi *et al.*, 2021).

A infecção por HPV de alto risco apresentou aumento da expressão de TOP2A em comparação ao câncer cervical que possui outras etiologias. A análise da TOP2A para caracterizar a malignidade ou não do câncer cervical, vem sendo observada através da desregulação desta enzima, que foi associada à redução da sobrevida livre de doença (Zhao *et al.*, 2020).

No contexto de biomarcadores envolvidos na replicação do DNA, destaca-se também a proteína MCM2, um regulador

essencial da replicação. As mini proteínas de manutenção de cromossomos (complexo MCM) são altamente conservadas e participam da iniciação da replicação do genoma, atuando como helicases de DNA e recrutando DNA polimerases para iniciar a síntese (Sun *et al.*, 2022). Assim como a TOP2A, a hiperexpressão do MCM2, é observado em outros tipos de câncer, estando associado à progressão tumoral e a prognósticos desfavoráveis, pois, a replicação atípica do DNA gera instabilidade genômica, o que favorece o desenvolvimento de tumores no organismo (Sun *et al.*, 2022).

O MCM2 funciona como um biomarcador para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento da resposta às terapias, em vários tipos de cânceres, sendo sensível à proliferação de células cancerígenas. No estudo de Sun *et al.* (2022), observou sua regulação positiva no câncer cervical e a forte relação entre sua hiperexpressão e a infecção pelo HPV. Assim, o MCM2 apresenta também potencial para método de rastreamento de câncer cervical (Sun *et al.*, 2022).

O estudo realizado por Kaur *et al.* (2019), avaliou a expressão da proteína específica MCM2 na carcinogênese cervical associada ao HPV, constatando sua regulação positiva em pacientes com a doença. A forte expressão do MCM2 em lesões intraepiteliais escamosas de alto grau sugere seu uso como ferramenta de rastreamento de lesões pré-cancerosas. Anticorpos monoclonais do MCM2 permitem estudos sobre pontos de controle do ciclo celular e mecanismos de replicação, viabilizando a identificação de potenciais alvos terapêuticos (Sun *et al.*, 2022).

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

Outro biomarcador em destaque para o auxílio no diagnóstico do câncer de colo de útero é o Ki-67, sendo um dos biomarcadores mais relatados na literatura, por ser um potencial diagnóstico padrão ouro para câncer cervical. Trata-se de uma proteína não histona expressa nas fases ativas (G1, S, G2 e M) do ciclo celular, ausente somente na fase de repouso (G0). Sua expressão aumentada indica intensa proliferação celular e maior invasividade tumoral (Ding *et al.*, 2020; Gadbail *et al.*, 2021).

O Ki-67 fornece também informações prognósticas, uma vez que é através da expressão desta proteína que se faz a medição da atividade proliferativa celular cancerígena, auxiliando na escolha terapêutica de pacientes com câncer cervical. A análise imuno-histoquímica deste biomarcador é considerada positiva quando há coloração das células epiteliais neoplásicas, independente da intensidade do diamino benzidina intranuclear (DAB), um cromógeno que produz um produto de oxidação marrom característico e de fácil visualização ao microscópio de luz (Gadbail *et al.*, 2021).

O Ki-67 é evidenciado por coloração imuno-histoquímica, que se dá a partir da biópsia. No entanto, a biópsia pode não capturar todas as características do câncer, devido a limitação de tamanho, comprometendo a avaliação da gravidade da neoplasia. Para contornar essa limitação, o uso da ressonância magnética vem se tornando uma alternativa promissora a fim de obter informações detalhadas do câncer de forma não invasiva (Cuiping *et al.*, 2021).

O estudo de Cuiping *et al.* (2021), visou explorar essa possibilidade de prever a presença de Ki-67 antes da biópsia.

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

Isso se deu através da combinação da análise de textura tumoral com a técnica de Imagem por Difusão com Mapeamento do Movimento Intravoxel (IVIM-DWI), um método de ressonância magnética que analisa o movimento microscópico das células tumorais no tecido, combinando informações de difusão molecular de água e microperfusão capilar. Os pacientes participantes da pesquisa foram submetidos à ressonância magnética pélvica convencional e IVIM-DWI. Os parâmetros de IVIM-DWI utilizados foram: o coeficiente de difusão nos tecidos, que equivale à densidade tumoral; e a fração do volume microvascular. Os resultados mostraram que a análise de imagem pode prever a expressão do Ki-67, fornecendo informações precoces e auxiliando na detecção de pacientes de alto risco (Kimura *et al.*, 2022; Cuiping *et al.*, 2021).

Assim, a proteína Ki-67 tem se mostrado um confiável biomarcador para avaliar a proliferação celular para lesões malignas e ainda mais eficaz quando associado à ressonância magnética. Contudo, biomarcadores isolados podem não detectar o câncer cervical em todos os seus estágios, fazendo necessária a combinação de biomarcadores para a detecção, melhorando a sensibilidade para diagnóstico do câncer (Zuberi *et al.*, 2021).

A combinação de biomarcadores aprimora o diagnóstico e prognóstico do câncer de cervical, sendo a coloração dupla p16/Ki-67 amplamente utilizada. A coloração simultânea desses marcadores em uma única célula possui maior sensibilidade que o teste de Papanicolau e maior especificidade do que o teste de HPV, indicando transformação

oncogênica induzida pelo vírus HPV. Assim, a sua alta sensibilidade para detecção de lesões pré-cancerígenas permite reduzir os encaminhamentos para a colposcopia em quase 50% (Dovnik *et al.*, 2023).

A expressão conjunta p16/Ki-67 indica transformação oncogênica e risco de progressão para câncer cervical, diferenciando infecções transitórias de infecções persistentes com potencial carcinogênico (Dovnik *et al.*, 2023). Em um estudo realizado por Wright *et al.* (2021), a coloração dupla demonstrou alta sensibilidade e especificidade para a detecção de lesões pré-cancerígenas, superando a genotipagem do HPV, indicando que esse método pode ser usado como triagem para mulheres que são positivas para HPV.

Para além do diagnóstico, os biomarcadores p16 e Ki-67 auxiliam no prognóstico e tratamento de câncer cervical. A escolha terapêutica varia conforme o estágio da doença, incluindo radioterapia nos estágios iniciais e quimioterapia nos estágios mais avançados e em casos nos quais as cirurgias não são alternativas viáveis (Desai *et al.*, 2021). No estudo realizado por Desai *et al.* (2021), foram avaliados os biomarcadores Ki-67 e o p16 para detectar recorrência e/ou doença residual após tratamento em relação ao teste Papanicolau. A radioterapia pode causar atrofia e fibrose do tecido epitelial, levando a alterações e interpretações errôneas no exame Papanicolau. O Ki-67 permitiu diferenciar lesões benignas e malignas pós-tratamento. O p16 não teve associações estatísticas que justificassem a relação entre a expressão da proteína e o câncer cervical pós-tratamento.

**BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL**

O Quadro 1 apresenta um comparativo entre os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico e prognóstico do câncer cervical associado ao HPV, destacando sua utilidade clínica, mecanismo de ação e padrão de expressão nos diferentes estágios da doença.

Quadro 1. Comparativo entre os biomarcadores proteicos entre utilidade clínica, acurácia e mecanismo de ação.

Proteínas	Utilidade clínica	Mecanismo de ação	Expressão em diferentes estágios da doença
P16	Prognóstico	Regula ciclo celular, inibe a atividade da ciclina D/CDK4/6.	Alta em estágios iniciais; reduzida ou ausente em estágios avançados.
TOP2A	Diagnóstico e prognóstico; alvo terapêutico	Promove a replicação e transcrição do DNA celular excessivas.	Aumento progressivo conforme o avanço da doença.
MCM2	Diagnóstico precoce e prognóstico; diferenciação de lesões	Inativa genes supressores tumorais.	Aumento progressivo conforme o avanço da Doença.
Ki-67	Diagnóstico inespecífico e prognóstico; monitora resposta de tratamento	Presente nas fases ativas do ciclo celular (indica células em divisão).	Moderada nos estágios iniciais; alta em estágios avançados e graves.
P16+Ki67	Diagnóstico com mais eficiência (casos de resultados citológicos ambíguos ou inespecíficos) e prognóstico	Identificação de células modificadas pelo câncer de colo de útero.	Diretamente relacionado a gravidade da doença.

Fonte: Elaboração própria (2025).

Com isso, evidencia-se que o estudo de biomarcadores apresenta importante relevância na prática clínica voltada para o diagnóstico de câncer cervical, apresentando maior eficácia diagnóstica em comparação aos métodos convencionais. A associação entre os biomarcadores com outras técnicas melhora a precisão na detecção, prognóstico e monitoramento do câncer cervical em diferentes estágios.

CONCLUSÕES

Esta pesquisa demonstra que o uso dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico do câncer de colo uterino representam uma possibilidade palpável para o avanço científico e tecnológico na área de diagnóstico oncológico. Os biomarcadores evidenciados nesse estudo apresentam mecanismos de ação que podem ser utilizados tanto para a detecção de lesões pré-cancerígenas, quanto para o diagnóstico do câncer cervical propriamente dito. Para além disso, os biomarcadores apresentam também utilidade na avaliação da progressão da doença, ou seja, na identificação do grau que a neoplasia se encontra, juntamente com a possibilidade de servir como acompanhamento terapêutico a fim de verificar a eficácia do tratamento no organismo da paciente.

Os biomarcadores p16 e Ki-67 são destaques no diagnóstico e acompanhamento do câncer cervical, sendo o p16 um marcador de lesões avançadas e o Ki-67 essencial para avaliar a progressão da doença. O Ki-67 associado a

ressonância magnética possibilita um diagnóstico não invasivo. A coloração dupla p16/Ki-67 possui um potencial de acompanhamento terapêutico e progressão da doença devido à sua maior sensibilidade. O biomarcador TOP2A auxilia no diagnóstico precoce e na classificação entre lesões benignas e malignas, enquanto o biomarcador MCM2 é promissor para prognóstico do câncer cervical.

Portanto, faz-se imprescindível a continuidade de pesquisas referentes aos biomarcadores do câncer de colo de útero, uma vez que o prognóstico de lesões precursoras pode ser determinante para impedir a progressão para estágios mais avançados da doença, como o câncer cervical invasivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADBAIL, Amol; *et al.*, **Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma**. *Journal of Applied Oral Science*, v. 29, 1 Jan. 2021.
- BUCHELE, Diana, *et al.* "**Câncer de colo do útero-diagnóstico, rastreamento e prevenção**." *Anais de Saúde Coletiva* 2.2 (2023).
- CARVALHO, Newton Sérgio DE *et al.* **Protocolo Brasileiro Para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: Infecção Pelo Papilomavírus Humano (HPV)**. *Epidemiologia E Serviços De Saúde*, v. 30, n. spe1, 15 mar. 2021b.
- COSTA, T. M. L; *et al.*, **Papilomavírus humano e fatores de risco para adenocarcinoma cervical no estado de Pernambuco, Brasil**. *Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil*, v. 19, n. 3, p. 641–649, set. 2019.
- DA MATA, Sara; *et al.*, **P16 and HPV Genotype Significance in HPV-Associated Cervical Cancer—A Large Cohort of Two Tertiary Referral Centers**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2294, 25 fev. 2021.
- DESAI, Fanny S; *et al.*, **The Role of Ki67 and p16INK4a Biomarkers on Conventional Cell Blocks to Differentiate Post Radiation Dysplasia from Cervical Cancer in Post Therapeutic Surveillance Cytology**. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, v. 6, n. 2, p. 111–116, 6 maio 2021.

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

DING, Ling; *et al.*, **Predictive Value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC Immuno-qualitative Features in LSIL Progression into HSIL.** *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7 fev. 2020.

DOVNIK, Andraž; FOKTER, Alenka Repše. **The Role of p16/Ki67 Dual Staining in Cervical Cancer Screening.** *Current Issues in Molecular Biology*, v. 45, n. 10, p. 8476–8491, 19 out. 2023.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). **Controle do câncer do colo do útero** - Conceito e magnitude. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude>.

ISHIKAWA, Masako; *et al.*, **P16INK4A Expression Might Be Associated with a Favorable Prognosis for Cervical Adenocarcinoma via Dysregulation of the RB Pathway.** *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 14 set. 2021.

KAUR, Gurjeet; *et al.*, **Minichromosome Maintenance Complex (MCM) Genes Profiling and MCM2 Protein Expression in Cervical Cancer Development.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 20, n. 10, p. 3043–3049, 1 out. 2019.

KIMURA, Mitsuhiro; *et al.*, **Intravoxel Incoherent Motion diffusion-weighted Imaging (IVIM-DWI) of the Major Salivary glands: an Assessment of the Optimal Number and Combination of b-values.** *Polish Journal of Radiology*, v. 87, p. 246–256, 6 maio 2022.

LEI, Ming. **The MCM Complex: Its Role in DNA Replication and Implications for Cancer Therapy.** *Current Cancer Drug Targets*, v. 5, n. 5, p. 365–380, 1 ago. 2005.

LI, Cuiping; *et al.*, **Predictive Ki-67 Proliferation Index of Cervical Squamous Cell Carcinoma Based on IVIM-DWI Combined with Texture Features.** *Contrast Media & Molecular Imaging*, v. 2021, p. 1–8, 16 jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **HPV.** Ministério Da Saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>>.

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. **Vírus HPV E Câncer De Colo De Útero.** *Revista Brasileira De Enfermagem*, v. 63, n. 2, p. 307–311, abr. 2010.

PURKAYASTHA, Kakali. *et al.*, **The issues and challenges with cancer biomarkers.** *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 19, n. Supplement, p. S20–S35, 1 abr. 2023.

SUN, Yaoqi; CHENG, Zhongping; LIU, Shupeng. **MCM2 in Human cancer: functions, mechanisms, and Clinical Significance.** *Molecular Medicine*, v. 28, n. 1, 27 out. 2022. (BMC- BioMed Central)

WILD, Christopher P.; WEIDERPASS, Elizabeth; STEWART, Bernard W. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.** Lyon,

BIOMARCADORES CELULARES: INOVAÇÕES NA DETECÇÃO E
PROGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL

France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>., 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO. **Cervical Cancer**. Disponível em: < <https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer>>, 5 mar. 2024.

WRIGHT Jr, Thomas C. *et al.*, **Clinical Validation of p16/Ki-67 Dual-stained Cytology Triage Of HPV -positive women: Results from The IMPACT Trial**. International Journal of Cancer, 25 set. 2021.

ZHAO, Qinfei; *et al.*, **Bioinformatics analysis shows that TOP2A functions as a key candidate gene in the progression of cervical cancer**. Biomedical Reports, 9 jul. 2020.

ZUBERI, Zavuga; *et al.*, **Expression Analysis of p16 and TOP2A Protein Biomarkers in Cervical Cancer Lesions and Their Correlation with clinico-histopathological Characteristics in a Referral hospital, Tanzania**. PLOS One, v. 16, n. 10, p. e0259096, 27 out. 2021.



BIOMEDICINA Análises clínicas

CAPÍTULO 11

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EOSINOFILIA PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Lara Maria Ribeiro Feitosa de Moraes ¹
Vitória Regina Ventura Nunes ²

¹ Graduanda do curso de Biomedicina, UFPB

² Profissional farmacêutica formada pela UFPB

RESUMO: Existem condições clínicas que obrigam o médico a utilizar de todos os meios possíveis para concluir ou ao menos nortear o raciocínio clínico. Uma dessas condições é a eosinofilia, ou aumento do número de eosinófilos no sangue periférico. A eosinofilia é um marcador clínico indicativo de subjacentes patologias e pode ser classificada em leve, moderada e grave. É comumente resultante de uma reação a verminoses, alergias ou medicamentos. Contudo, é um desafio diagnóstico quando sua causa difere do usual. Pode estar presente em condições muito diversas em fisiopatologia e sintomatologia, como parasitoses, doença de Addison, síndrome DRESS (Erupção à Droga com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos), síndromes hipereosinofílicas, EGPA (Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte) ou doença de Churg-Strauss. A presente revisão almejou direcionar a conduta clínica e laboratorial do médico da Atenção Primária em Saúde (APS) para referenciamento correto do paciente em nível de atenção e especialista adequados e, assim, garantir melhor prognóstico aos pacientes que apresentarem desordens eosinofílicas complexas. Através desse trabalho, foi adaptado um fluxograma da abordagem atual no diagnóstico diferencial

da eosinofilia para obtenção de um diagnóstico mais rápido e preciso e atendimento mais direcionado e proveitoso. As bases de dados consultadas foram Pubmed e SciELO.

Palavras-chave: Atenção primária à saúde. Diagnóstico diferencial. Eosinofilia.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico é o resultado de um processo de raciocínio lógico que o profissional de saúde executa após analisar e combinar os achados clínicos, o histórico e os exames laboratoriais do paciente (Li *et al.*, 2023; Shomali; Gotlib, J, 2022). Logo, o diagnóstico diferencial é um instrumento útil para a triagem. No Brasil, de forma geral, o Sistema Único de Saúde possui redes de atenção à saúde divididas em níveis de atenção primária, secundária e terciária. A atenção primária ou básica é a responsável pela triagem e rastreamento e tem por local de atuação as Unidades Básicas de Saúde enquanto as redes de níveis secundária e terciária localizam-se em serviços especializados como hospitais. Tratam de casos mais complexos, encaminhados pela atenção primária (Campos, 2022; Viegas *et al.*, 2021; Aleluia *et al.*, 2022).

Um exemplo importante de diagnóstico diferencial complexo é o diagnóstico diferencial de eosinofilia, tema do presente trabalho. Para melhor entendimento, é preciso que haja compreensão sobre uma das células especializadas que compõem o sistema imunológico, o eosinófilo. Essa célula, um granulócito mieloide, foi nomeada por Paul Ehrlich no final do século XIX. Seu nome foi escolhido devido à coloração avermelhada que a célula apresenta quando corada com eosina, um corante que se liga de maneira específica aos

grânulos do citoplasma do eosinófilo. Esses grânulos possuem uma afinidade molecular com o corante, o que é uma característica marcante dessa célula, tornando-a facilmente identificável em exames laboratoriais (Kuang, 2020).

O eosinófilo é uma célula que circula pelo sangue em baixas concentrações (valor de referência para pacientes saudáveis: $<300-500/\text{mm}^3$). Embora presentes em quantidades reduzidas no sangue, esses granulócitos têm uma distribuição ampla pelo corpo. Eles residem principalmente em tecidos do trato gastrointestinal, útero, glândulas mamárias, linfonodos, baço e timo, sendo particularmente importantes na defesa contra infecções parasitárias. Seus grânulos específicos ou secundários contêm uma variedade de proteínas e toxinas, como peroxidase de eosinófilo e proteína catiônica de eosinófilo, que podem se depositar nos tecidos, gerando dano tecidual no caso das desordens eosinofílicas, apesar da célula mediar inflamação, remodelamento dos tecidos e fibrose em situações homeostáticas (Kuang, 2020; Rimsza *et al.*, 2021).

A patogênese da inflamação ocasionada pelo eosinófilo independe de sua causa por seguir os mesmos mecanismos. Há também liberação de citocinas e quimiocinas, como eotaxina, recrutando e ativando outras células inflamatórias como linfócitos e mastócitos. Além disso, os eosinófilos secretam espécies reativas de oxigênio e eicosanoides, substâncias lipídicas que amplificam a resposta inflamatória. (Kuang, 2020; Rimsza *et al.*, 2021; Oppen *et al.*, 2022).

A eosinofilia é definida como aumento no número absoluto de eosinófilos no sangue periférico maior do que os valores de referência, essa condição pode ocorrer por diversas condições clínicas. Pode ser categorizada em leve, moderada

e severa. Além do mais, pode também ser categorizada como primária ou secundária, sendo primária, quando é causada por um distúrbio hematológico, ou secundária, quando está associada a outras condições, como infecções parasitárias ou doenças alérgicas. Comumente, tal aumento indica uma reação alérgica ou principalmente reação a alguma parasitose como *Strongyloides*. Inclusive, *Strongyloides stercoralis* provoca infecção disseminada em pacientes em uso de imunossuppressores, por isso averiguar se o paciente está infectado e é imunocomprometido deve ser uma das primeiras medidas do profissional de saúde. (Oppen *et al.*, 2022; Emmi *et al.*, 2023; Kinoshita; Ishihara, S, 2020; Li *et al.*, 2023).

A identificação precoce da eosinofilia é crucial para o diagnóstico e tratamento adequados, o que requer uma abordagem terapêutica específica. O manejo adequado dessa condição envolve a investigação detalhada da história clínica do paciente, incluindo o uso de medicamentos imunossuppressores, além da realização de exames laboratoriais para confirmar a presença do parasita. O tratamento da eosinofilia geralmente inclui o controle da condição subjacente que está causando o aumento do número de eosinófilos, como a administração de antiparasitários no caso de infecções parasitárias. O monitoramento constante do paciente é essencial para evitar complicações e garantir uma recuperação completa (Kuang, 2020; Thomsen *et al.*, 2023).

A hipereosinofilia, por outro lado, é a eosinofilia moderada a grave com números acima de $1500/\text{mm}^3$ no sangue periférico e/ou tecidual em duas ocasiões distintas no intervalo de 4 semanas e sendo persistente. No entanto, é importante destacar que, nos casos de Síndrome Hipereosinofílica, a

simples elevação do número de eosinófilos no sangue não é suficiente para o diagnóstico. Para que o diagnóstico seja confirmado, é necessário que haja dano tecidual em órgãos ou sistemas provocados exclusivamente pela ação dos eosinófilos ativados e pela presença destes em locais incomuns. Embora o aumento do número de eosinófilos seja uma característica importante, ele não está necessariamente relacionado à manifestação clínica da doença, pois os eosinófilos podem reduzir a contagem no sangue periférico quando migram para os tecidos, onde se acumulam em grande quantidade. A persistência dessa alteração é um dos fatores cruciais para o diagnóstico e acompanhamento da condição (Rosenberg *et al.*, 2022; Requena *et al.*, 2022; Klion, 2022).

Existem duas classificações principais de causas primárias para a síndrome hipereosinofílica, são síndrome hipereosinofílica de variante linfocítica (L-HES) e síndrome hipereosinofílica mieloproliferativa (M-HES). Para esta revisão, somente alguns exemplos serão discutidos dentre os vários possíveis. A L-HES tem melhor prognóstico, possui sintomatologia semelhante à alergia severa, com urticária, sintomas gastrointestinais e febre. Corticosteroides são o tratamento de primeira escolha, porém pacientes portadores dessa condição têm maior risco de desenvolver linfoma de células T, o que torna a vigilância fundamental. A M-HES, porém, é mais severa, com sintomas cardiorrespiratórios irreversíveis, anemia e hepatoesplenomegalia. Na maioria dos casos, é causada por uma mutação somática nos genes FIP1L1::PDGFRA que pode ser identificada por FISH (hibridização de fluorescência *in situ*) e PCR (reação em cadeia

da polimerase) (Requena *et al.*, 2022; Klion, 2022; Aschenbrenner *et al.*, 2021; Shi; Wang, 2022).

Além das formas primárias de hipereosinofilia, existem condições secundárias que também podem levar ao aumento do número de eosinófilos. A insuficiência adrenal primária, também conhecida como doença de Addison, é um exemplo clássico de condição secundária que causa eosinofilia. Nessa situação, os níveis de corticosteroides endógenos são insuficientes, o que leva ao aumento dos eosinófilos no sangue. Outra condição importante é a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA) ou doença de Churg-Strauss, que por sua vez, afeta gravemente os portadores de asma com vasculite necrotizante, complicações pulmonares, renais, cardíacas e neurológicas. Em todas as doenças citadas o diagnóstico e tratamento precoce adequado é essencial para prevenir danos maiores aos órgãos afetados (Ryan *et al.*, 2022; Klion, 2022; Requena *et al.*, 2022; Shomali; Gotlib, J, 2022).

Nos países mais desenvolvidos, um dos motivos preocupantes de eosinofilia é DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). É uma reação adversa cutânea severa, uma hipersensibilidade mediada por células T ao produzirem excessivas quantidades de citocinas estimulantes de eosinófilos, por exemplo, IL-5 e eotaxina. Inicia-se de 2 semanas até 3 meses após uso das medicações causadoras, com sinais de febre e irritação cutânea inicialmente, mas, se não tratada ou identificada a tempo, pode progredir para danos teciduais ao fígado, rins, linfonodos, pulmões e coração que podem levar o paciente à morte. Cefalosporina, alopurinol, carbamazepina e ibuprofeno são medicamentos

comumente associados a essa reação (Wei *et al.*, 2024; Awad *et al.*, 2023).

Portanto, determinar a etiologia da eosinofilia e o tratamento mais adequado é complexo e depende da expertise do médico que avalia o paciente. É necessário, antes de tudo, considerar primeiro as hipóteses mais comuns e ir especificando os testes e hipóteses a cada etapa, sem ignorar histórico do paciente, exames físicos, testes laboratoriais, doenças presentes e medicamentos. Também deve ser considerada a avaliação dos pacientes portadores por uma equipe multidisciplinar de saúde para os casos mais difíceis e urgentes a fim de proporcionar um atendimento individualizado (Viegas *et al.*, 2021; Aleluia *et al.*, 2022).

Logo, a presente revisão almejou direcionar a conduta clínica e laboratorial do médico da Atenção Primária em Saúde (APS) para referenciamento correto do paciente em nível de atenção e especialista adequados e, assim, garantir melhor prognóstico aos pacientes que apresentarem desordens eosinofílicas complexas, com o objetivo geral de relatar as principais evidências da literatura para a atual abordagem do diagnóstico diferencial da eosinofilia na atenção primária à saúde e seus desafios, adaptando o fluxograma a partir dos dados obtidos durante pesquisa bibliográfica e discutindo a abordagem do diagnóstico diferencial da eosinofilia segundo a atenção primária à saúde.

MATERIAIS E MÉTODO

O trabalho em questão constitui-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o diagnóstico diferencial da

eosinofilia, resultando na formulação de um fluxograma adaptado a partir das informações encontradas. Este fluxograma foi desenvolvido com o objetivo de proporcionar uma abordagem sistemática para o diagnóstico da eosinofilia, auxiliando os profissionais de saúde na tomada de decisões mais rápidas e precisas, principalmente em contextos de atenção primária à saúde. A aplicação prática do fluxograma será voltada para a residência de Atenção Primária à Saúde do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram PubMed e SciELO, que são amplamente reconhecidas por sua qualidade e diversidade de artigos científicos.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos de revisão ou relato de caso com revisão, de livre acesso, em português e inglês, de 2013 até 2023, de QUALIS (A1 – B2). Foram utilizados os seguintes descritores DeCS/MeSH: eosinofilia; diagnóstico diferencial; atenção primária à saúde; *eosinophilia; diagnosis, differential; primary health care* com os operadores booleanos E e AND, respectivamente. Os critérios de exclusão foram artigos de estudo clínico, pesquisa de campo, de metanálise, de relato de casos sem revisão associada, de QUALIS entre B3 e C, em espanhol ou francês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, todos os três descritores foram considerados. Contudo, como somente um resultado foi encontrado e apenas no PubMed, o descritor “atenção primária à saúde” foi deixado para um momento posterior. Assim, usando os descritores *eosinophilia AND differential, diagnosis /*

eosinofilia E diagnóstico diferencial, foram encontrados 110 artigos no PubMed em inglês, nenhum em português. Desses 110, 9 se enquadraram nos critérios de inclusão e 101 nos de exclusão. Dos 9, apenas 5 possuíam nota Qualis adequada ao projeto. No SciELO, 20 resultados foram encontrados, mas nenhum se enquadrou nos critérios. Ao pesquisar descritores *eosinophilia AND primary healthcare* / eosinofilia E atenção primária à saúde, surgiram 13 resultados no PubMed e 0 no SciELO. Publicações do idioma português brasileiro também não apareceram nas buscas. Dos 13 resultados, apenas 1 passou pelos critérios de inclusão e 12 pelos de exclusão, contudo apresentou baixa nota Qualis. Assim sendo, 5 artigos foram escolhidos e lidos integralmente.

Importante notar que a baixa quantidade de artigos dentro dos critérios selecionados apresenta-se como um dado a ser analisado. Não foram encontrados resultados significativos para o presente estudo no SciELO, com resultados concentrados apenas no PubMed. A limitação desta revisão é contemplar um reduzido número de especialistas, apesar da alta qualidade de suas publicações. Esse fator pode indicar uma lacuna na produção científica nacional sobre o tema, ressaltando a necessidade de maior incentivo à pesquisa na área.

De acordo com Thomsen *et al.* (2023), a eosinofilia pode ser dividida em reativa, clonal e idiopática, com as subdivisões de síndrome hipereosinofílica idiopática e hipereosinofilia de significado indeterminado. Apresenta-se como desafio clínico quando as categorizações se sobrepõem devido à sintomatologia dinâmica do paciente. Cabe aos profissionais de saúde avaliar se é o motivo da apresentação clínica ou

consequência de algum fator ainda não identificado. A abordagem sistemática inicia-se com as etiologias mais prevalentes, sendo a eosinofilia de causa idiopática um diagnóstico de exclusão.

Segundo o mesmo autor a equipe multidisciplinar deve seguir um fluxograma quando o número de eosinófilos sanguíneos estiverem acima em $1,5 \times 10^9$. Inicialmente o médico generalista do hospital regional deve fazer a avaliação e identificação das causas comuns de eosinofilia secundária, sendo necessário o encaminhamento do hospital local para o setor especializado do hospital regional para tratamentos de acordo com as políticas, dos casos complicados, incluindo os que possuem comorbidades. A Investigação diagnóstica adicional é tratamento deve ser realizado conforme diretrizes.

No caso de hospitais universitários como porta de entrada para o paciente, eles devem seguir as mesmas orientações que o hospital regional, porém aqui reside a oportunidade de avaliação adicional com tratamentos de segunda linha e possíveis inserções dos casos mais complicados em ensaios clínicos, caso existam no hospital. Aqui também se faz necessário a colaboração interdisciplinar devido a complicações. Outro papel importante que o autor destaca são as conferências MDT entre os departamentos clínicos especializados (reumatologia, medicina respiratória, medicina infectológica, cardiologia, dermatologia, alergologia, gastroenterologia, hepatologia, nefrologia, neurologia, hematologia), para que ocorra uma análise de dados e comentários fornecidos pelos departamentos diagnósticos sobre os casos de eosinofilia.

Essas conferências também são importantes para a análise da história do paciente para que ocorram decisões sobre a análise diagnóstica adicional, realizada com amostras congeladas ou organização de novos materiais. Encaminhamento para clínica externa ou internação em departamento especializado ou até mesmo indicação de estratégia de tratamento revisada. Além das conferências, a implementação de bancos de dados integrados entre instituições hospitalares é uma sugestão de ferramenta que pode facilitar a análise de informações epidemiológicas e clínicas de pacientes com eosinofilia. Esses bancos podem contribuir para um melhor acompanhamento longitudinal dos casos, permitindo a detecção de padrões de recorrência e a avaliação da eficácia dos tratamentos instituídos. Outrossim, a padronização dos protocolos de coleta e análise laboratorial também pode reduzir inconsistências nos diagnósticos e facilitar a troca de informações entre instituições, promovendo um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais eficaz.

Segundo Klion (2022) e Kuang (2020), a abordagem é semelhante mesmo com diferenças nas classificações entre diferentes autores. Observa-se atentamente o paciente, exames gerais são feitos e, se necessário, mais exames complementares são pedidos, como o teste genético da mutação FIP1L1::PDGFRA para neoplasias específicas. Boyer (2016) salienta que a análise do estirado sanguíneo e/ou medula óssea busca sinais de neoplasias linfoides e mieloides, como células de Sézary e/ou hipogranulação, vacuolização, microgranulação nos eosinófilos. Schwartz e Fulkerson (2018), apesar de mencionarem os resultados de dois estudos distintos para a diferenciação da epidemiologia em crianças para a de

adultos (predominância de infecções por *Toxocara canis*, doença gastrointestinal eosinofílica e imunodeficiência primária), observam a diminuta quantidade de dados sobre hipereosinofilia em crianças, o que fomenta mais perguntas do que respostas. Thomsen *et al.* (2023) também reforçam que o atendimento em níveis de atenção secundária e terciária por equipes multidisciplinares aumenta a qualidade de vida do paciente e promove troca de informações entre equipes, gerando dados para futuras pesquisas e tratamentos.

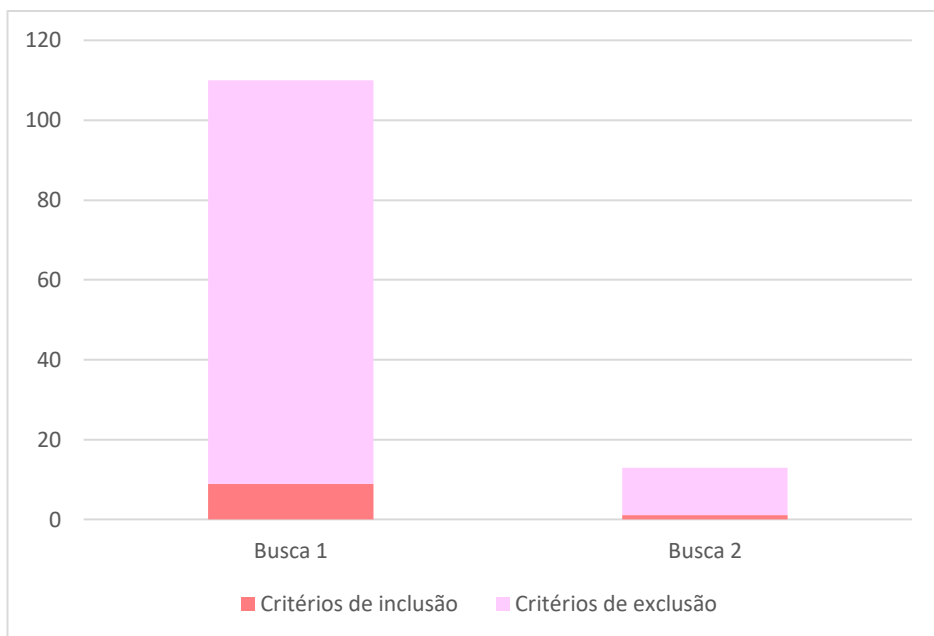
Além disso, os avanços ocorridos nas últimas décadas proporcionaram melhor entendimento dos mecanismos genéticos e sistemáticos dos processos inflamatórios envolvidos nas desordens eosinofílicas. É perceptível pelas observações de Klion (2022) sobre as mudanças de classificação pela Organização Mundial de Saúde e os consensos clínicos que há dificuldade de obter dados que corroboram com as definições em todos os casos. Os casos clínicos abordados e discutidos apresentam medicações utilizadas *off-label* enquanto novas terapias são descobertas e testadas, ou seja, muitas evidências são anedóticas e carecem de estudos maiores com maior padronização e amostragem. Mais investimento em pesquisa de desordens eosinofílicas e suas diferentes apresentações trariam melhor prognóstico.

Não obstante, uma possível solução levantada por Kuang (2020) é a terapia com alvo em eosinófilos. Medicamentos como mepolizumab apresentaram resultados satisfatórios em pacientes com asma eosinofílica severa e EGPA. A utilização de IL-5 e bloqueadores de receptores de IL-5 em outras condições eosinofílicas, diz o autor, ainda não foi explorada. Schwartz e Fulkerson (2018) focaram suas

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EOSINOFILIA PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

observações no público pediátrico, então as suas poucas conclusões dependem de pesquisas que sejam contínuas e do armazenamento de mais informações sobre a população estudada, afinal crianças estão em desenvolvimento constante, o que traz desafios próprios no estudo e isolamento das substâncias em seus corpos.

Gráfico 1 - Resultados das buscas nas bases de dados PubMed/SciELO



Fonte: Elaborado pela Autora, 2024.

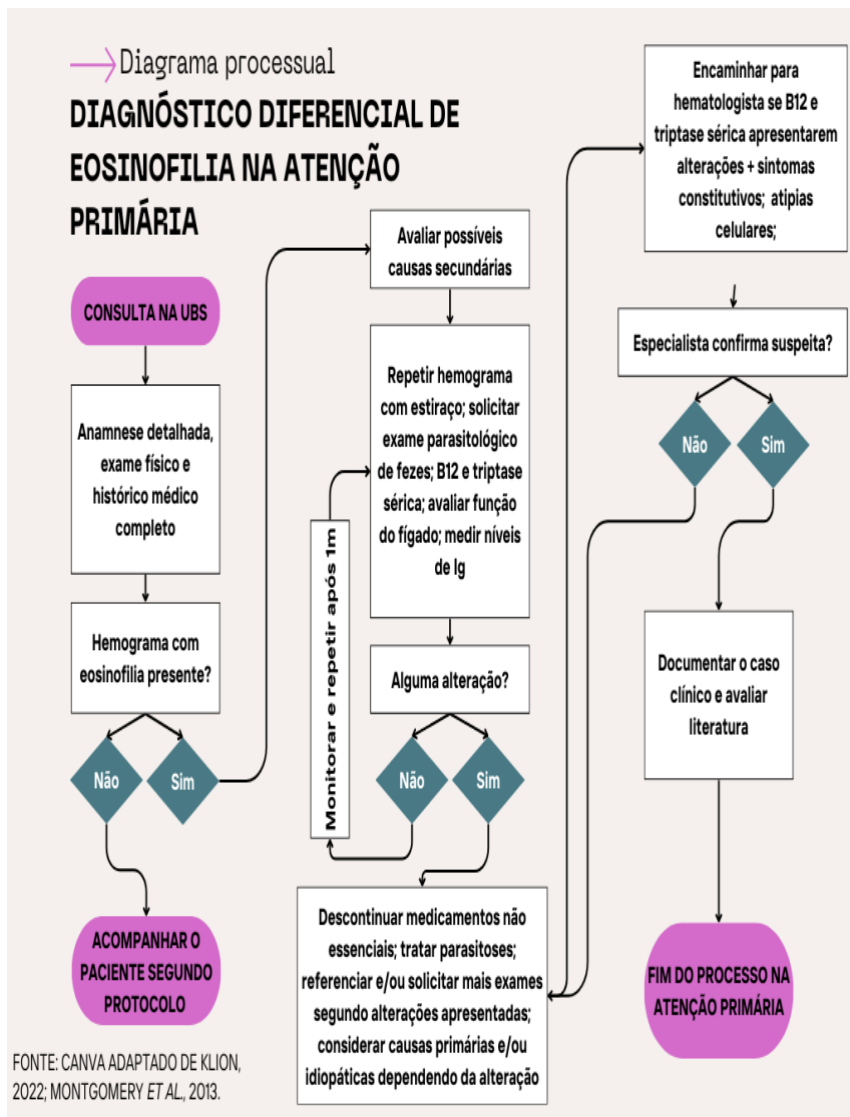
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EOSINOFILIA PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Quadro 1 - Artigos escolhidos

ANO	AUTOR	TÍTULO	REVISTA	NOTA QUALIS	IDIOMA	BASE DE DADOS
2016	Boyer	Blood and bone marrow evaluation for eosinophilia	Archives of Pathology & Laboratory Medicine	A2	Inglês	PubMed
2022	Klion	Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome	Hematology. American Society of Hematology. Education Program	A2	Inglês	PubMed
2020	Kuang	Approach to patients with eosinophilia	The Medical Clinics of North America	A1	Inglês	PubMed
2018	Schwartz e Fulkerson	An approach to the evaluation of hypereosinophilia in pediatric patients	Frontiers in Immunology	A1	Inglês	PubMed
2023	Thomsen <i>et al.</i>	The multidisciplinary approach to eosinophilia	Frontiers in Oncology	A2	Inglês	PubMed

Fonte: Elaborado pela Autora, 2024.

Diagrama 1 - Fluxograma para diagnóstico diferencial de eosinofilia na atenção primária



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

CONCLUSÕES

A eosinofilia, quando persistente, por possuir as mais variadas etiologias e manifestações, precisa de avaliação médica adequada. A condição pode ser desencadeada por uma série de fatores, como infecções parasitárias, alergias, reações medicamentosas ou doenças autoimunes, o que dificulta a identificação de sua causa subjacente. Por isso, é crucial que o diagnóstico seja realizado de maneira cuidadosa e precisa, considerando todas as possibilidades. A atenção primária à saúde é o primeiro ponto de contato entre o paciente e o sistema de saúde, o que torna o papel do médico da atenção básica fundamental para o diagnóstico precoce e o encaminhamento adequado.

O médico da unidade básica de saúde deve estar ciente da variabilidade da eosinofilia, uma vez que ela pode se manifestar de diferentes maneiras, dependendo da sua causa. Para isso, é importante que o profissional realize uma avaliação minuciosa, incluindo um hemograma com estiramento sanguíneo, um histórico médico completo, uma anamnese detalhada que contemple informações sobre viagens e outros fatores de risco, e um exame físico cuidadoso. Esses exames são essenciais para a construção de um raciocínio clínico adequado e para a tomada de decisões mais assertivas no processo diagnóstico.

As hipóteses diagnósticas mais comuns, como infecções e alergias, devem ser inicialmente consideradas, uma vez que são frequentemente observadas em casos de eosinofilia. No

entanto, se essas causas mais prevalentes não forem confirmadas, a investigação deve avançar para outras possibilidades, que podem ser um sinal clínico de condições mais graves. Em caso de ausência de uma explicação clara para a condição, é fundamental que o médico encaminhe o paciente para níveis de atenção mais especializados, realizando exames mais sofisticados e buscando uma abordagem multidisciplinar.

Além disso, o cuidado integral ao paciente é um princípio central do Sistema Único de Saúde (SUS). Isso implica que o médico da atenção básica não apenas identifique a condição, mas também garanta que o paciente receba o acompanhamento necessário, com o devido encaminhamento para especialistas quando necessário. A capacidade de encaminhar adequadamente o paciente é um aspecto crucial para um desfecho clínico positivo.

Diante disso, é essencial que sejam realizados mais estudos para avaliar a implementação de treinamentos específicos sobre diagnósticos diferenciais na atenção primária à saúde. A capacitação dos profissionais de saúde pode ser a chave para melhorar a qualidade do atendimento e garantir que casos complexos, sejam corretamente diagnosticados e tratados. Além disso, é necessário quantificar os casos de eosinofilia grave no Brasil, documentar sua epidemiologia e investigar as causas dessa condição em nosso contexto, contribuindo para uma compreensão mais profunda das particularidades dessa patologia no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALELUIA, Í. R. S. et al. SUS management in interstate health regions: assessment of the government's capacity. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 5, p. 1883–1894, maio 2022. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232022000501883&tlng=en>. Acesso em: 7 mar. 2025.
- ASCHENBRENNER, D. S. New Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. **AJN, American Journal of Nursing**, v. 121, n. 3, p. 23–23, mar. 2021. Disponível em: <<https://journals.lww.com/10.1097/01.NAJ.0000737288.71779.77>>. Acesso em: 7 mar. 2025
- AWAD, A., et al. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Systematic Review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 11, n. 6, p. 1856–1868, jun. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219823002404>>. Acesso em: 7 mar. 2025.
- BOYER, Daniel F. Blood and bone marrow evaluation for eosinophilia. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 140, n. 10, p. 1060-1067, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684977/>. Acesso em: 23 set. 2024.
- CAMPOS, G. W. D. S. Reforma sanitária e o Sistema Único de Saúde (SUS). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 7, p. 2516–2516, 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137920307884>>. Acesso em: 7 mar. 2025.
- CHEN, Chun-Bing et al. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 1187937, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37457584/>. Acesso em: 23 set. 2024.
- EMMI, G. et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 6, p. 378–393, jun. 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41584-023-00958-w>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

KINOSHITA, Y.; ISHIHARA, S. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 20, n. 3, p. 311–315, jun. 2020. Disponível em:

<<https://journals.lww.com/10.1097/ACI.0000000000000635>>.

Acesso em: 7 mar. 2025.

KLION, Amy D. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. **Hematology**, v. 2022, n. 1, p. 47-54, 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36485140/>. Acesso em: 23 set. 2024.

KUANG, Fei Li. Approach to patients with eosinophilia. **Medical Clinics**, v. 104, n. 1, p. 1-14, 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089574/>. Acesso em: 23 set. 2024.

OLBRICH, P., et al. Eosinophilia Associated With Immune Deficiency. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 10, n. 5, p. 1140–1153, maio 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219822001805>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

LI, K. et al. Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Chinese Medical Journal**, 6 abr. 2023. Disponível em:

<<https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000002511>>.

Acesso em: 7 mar. 2025.

OPPER, C. E., et al . Eosinophilia. **Pediatrics In Review**, v. 43, n. 8, p. 476–478, 1 ago. 2022. Disponível em:

<<https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article/43/8/476/188575/Eosinophilia>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

REQUENA, G. et al. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 10, n. 8, p. 2125–2134, ago. 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219822003518>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

RIMSZA, L. et al. Addressing the Challenges of Eosinophilia and Mastocytosis. **American Journal of Clinical Pathology**, v.

155, n. 2, p. 156–159, 4 fev. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcp/article/155/2/156/6046535>>.

Acesso em: 7 mar. 2025.

ROSENBERG, C. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Hypereosinophilic Syndrome. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 10, n. 5, p. 1131–1138, maio 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219822001349>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

RYAN, D. et al. The hypereosinophilic syndrome - an unusual cause of myocarditis and cardioembolic strokes. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 364, n. 5, p. 661–668, nov. 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962922002415>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SCHWARTZ, Justin T.; FULKERSON, Patricia C. An approach to the evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric patients. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1944, 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233571/>. Acesso em: 23 set. 2024.

SHI, Y.; WANG, C. What we have learned about lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome: A systematic literature review. **Clinical Immunology**, v. 237, p. 108982, abr. 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661622000638>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SHOMALI, W.; GOTLIB, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.

American Journal of Hematology, v. 97, n. 1, p. 129–148, jan. 2022.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26352>>.

Acesso em: 7 mar. 2025

THOMSEN, Gunhild Nynke *et al.* The multidisciplinary approach to eosinophilia. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1193730, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10232806/>. Acesso em: 23 set. 2024.

VIEGAS, S. M. D. F. et al. SUS-30 years: right and access in a day in the life of Primary Health Care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. 2, p. e20200656, 2021. Disponível em:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EOSINOFILIA PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À
SAÚDE

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672021000200177&tlng=en>. Acesso em: 7 mar. 2025.

WEI, B. M. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II diagnosis and management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 90, n. 5, p. 911–926, maio 2024.

Disponível

em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962223024039>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

Este livro foi publicado em 2025
IMEA
Intituto Medeiros de Educação Avançada
Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;
Joao Pessoa - PB
58032-100

