

ISSN 2675-276X

*Health
and
Biosciences*

***Volume 3, Número 1
Abril de 2022***

Health and Biosciences

Abril de 2022

Volume 3, Número 1

Editor-Chefe

Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

Editores Associados

Adriana Nunes Moraes Partelli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Ana Paula Costa Velten (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Anelise Andrade de Souza (UFOP, Ouro Preto, MG, Brasil)
Débora Barreto Teresa Gradella (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Diego Guimarães Florêncio Pujoni (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Elisa Mitsuko Aoyama (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Fabiana Vieira Lima (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Flávia Dayrell França (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Gracielle Ferreira Andrade (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Hudson Alves Pinto (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Karina Carvalho Mancini (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Marcelo Antônio Oliveira (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Paola Rocha Gonçalves (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Ricardo Andrade Barata (UFVJM, Diamantina, MG, Brasil)
Sandro Eugênio Pereira Gazzinelli (COLÉGIO MILITAR, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Valquíria Camin de Bortoli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

Universidade Federal do Espírito Santo

Reitor: Paulo Sérgio Vargas
Vice-Reitor: Roney Pignaton da Silva

Centro Universitário Norte do Espírito Santo

Diretor: Luiz Antônio Fávero Filho
Vice-Diretora: Ana Beatriz Neves Brito

Departamento de Ciências da Saúde

Chefe: Andréia Soprani dos Santos
Subchefe: Susana Bubach

Projeto Gráfico e Diagramação

Marco Antônio Andrade de Souza

Capa

Karina Carvalho Mancini

Acesso na internet

<https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Endereço para correspondência

Centro Universitário Norte do Espírito Santo
Rodovia Governador Mário Covas, Km 60, s/n
Bairro Litorâneo, CEP 29.932-540
São Mateus, ES, Brasil
Fone: (27) 3312-1544
E-mail: healthandbiosciences@ufes.br

Health and Biosciences - HB

Departamento de Ciências da Saúde, Centro Universitário Norte do Espírito Santo,
v.3, n.1 (Abril, 2022). São Mateus: DCS/CEUNES (2022)

Quadrimestral - ISSN 2675-276X (online)

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Ciências Biológicas. 3. Ciências da Saúde. 4. Ensino.

SUMÁRIO

Editorial.....	4
Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura ... <i>Souza Neto et al.</i>	5
Efeito da aplicação de resveratrol tópico em indivíduos com sinais de envelhecimento cutâneo: uma revisão sistemática	
<i>Silva & Schirmer.</i>	30
A influência do método pilates em mulheres no pós-menopausa: revisão de literatura.. ... <i>Costa et al.</i>	44
Frequência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos nos anos de 2016 e 2020 em um laboratório privado da cidade de Diamantina (Minas Gerais, Brasil)	
<i>Silva et al.</i>	59

Editorial

Bem-vindos ao primeiro número do volume três da Health and Biosciences!!!

Superamos mais um ano de pandemia e, ainda, com muitos desafios pela frente. Os esforços coletivos dos cientistas, em todas as áreas, trazem perspectivas de novas descobertas e esperança de dias melhores.

Entramos no terceiro ano da revista Health and Biosciences e apresentamos, neste número, manuscritos sobre enteroparasitoses, artrite reumatoide, envelhecimento cutâneo e influência do método Pilates em mulheres pós-menopausa.

Desejamos uma ótima leitura e esperamos recebê-los, em breve, com publicações relacionadas às áreas dos conhecimentos das Ciências Farmacêuticas, Biológicas, da Saúde e do Ensino

Um abraço,

Marco Antônio Andrade de Souza

Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura

Biopharmaceuticals used in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review

Alicio Vitorino de Souza Neto¹, Maurília de Oliveira Souza¹, Gracielle Ferreira Andrade¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Gracielle Ferreira Andrade

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1531

Email: *gracielle.andrade@ufes.br*

Submetido em 28/10/2021

Aceito em 22/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.36997>

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune que tem como principais alvos as articulações, podendo levar à destruição desses tecidos quando não tratada, o que pode resultar na diminuição dos movimentos e na qualidade de vida dos indivíduos afetados. O seu tratamento convencional se baseia na utilização de fármacos antirreumáticos modificadores de doenças (MMCDs), anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides. Porém, com o advento da biotecnologia houve o surgimento dos medicamentos biológicos, que ofereceram uma nova opção de tratamento para a artrite reumatoide. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa por meio de levantamento da literatura em bases de dados científicas para responder à pergunta: “quais são as vantagens e as desvantagens do uso dos medicamentos biológicos em comparação ao tratamento convencional em casos de artrite reumatoide?”. Os artigos foram selecionados com base na data de publicação e quanto à sua relevância para o tema, sendo utilizados os termos biofármacos, medicamentos biológicos e artrite reumatoide como palavras-chave, nos idiomas inglês e português. Artigos que não tinham como foco o tema proposto, seja em seu título, resumo ou texto completo, foram excluídos. Por fim, foram utilizados 82 artigos para a escrita do presente trabalho. Como resultado os artigos apontaram que os biofármacos trouxeram um aumento da quantidade de opções terapêuticas, porém, também apontaram para o alto custo dessa terapia, o que pode ser amenizado com o surgimento dos biossimilares.

Palavras-chave: Biofármacos. Medicamentos Biológicos. Artrite Reumatoide.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease which affects mostly the joints and can destroy these tissues when left untreated, reducing body movements, and reducing an individual's quality of life. The standard treatment is based on the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. However, with the advent of biotechnology appeared the biologic drugs which offered a new treatment option for rheumatoid arthritis. This present work aims to conduct an integrative review by literature survey in scientific databases to answer the question “what are the advantages and disadvantages of using biological drugs compared to conventional treatment in cases of rheumatoid arthritis?”. Articles were selected based on date published and their relevance to the topic, using the terms biopharmaceuticals, biological medicines and rheumatoid arthritis as keywords, in English and Portuguese. Articles whose title, abstract or full text don't focus on the proposed topic were excluded. In total 82 articles were included in this present work. As results, the articles show that the biologic drugs brought new therapeutic options, however they have an elevated cost, which can be softened with the new coming biosimilar drugs.

Keywords: Biopharmaceuticals. Biological Medicines. Rheumatoid Arthritis.

INTRODUÇÃO

A biotecnologia é definida como qualquer aplicação técnica que usa organismos biológicos ou seus derivados para criar ou modificar produtos e processos para usos específicos (MARTINS et al., 2013). Dentre seus produtos estão os medicamentos biológicos ou biofármacos, substâncias ativas de origem biológica, com alta especificidade e eficácia (BRANDÃO & SOUZA, 2015). São produzidos utilizando-se sistemas vivos como órgãos, tecidos, fluidos animais, células e microrganismos (CARREIRA et al., 2013) e são opções de tratamentos alternativos para doenças complexas como a artrite reumatoide, além de terem maior precisão e seletividade (BRANDÃO & SOUZA, 2015).

Os biofármacos têm como alvo específico as moléculas precursoras da doença (PASSOS, 2016). Porém, apesar dos aspectos positivos, eles apresentam maior chance de causar reações imunológicas nos pacientes, além de serem administrados através de injeções, o que demanda profissionais de saúde para a sua realização (BRANDÃO & SOUZA, 2015).

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune cuja prevalência varia de 0,3 a 1% da população mundial, sendo mais comum em mulheres de países desenvolvidos (WHO, 2006). No Brasil, estima-se que o número de portadores da doença seja cerca de 1,3 milhão de indivíduos (MARQUES NETO, 1993 apud GOMES et al., 2017).

Nesse sentido, o uso de biofármacos surge como uma alternativa ao tratamento convencional da artrite reumatoide, em especial nos casos de falência dessa terapêutica, além de situações em que se pode ter contraindicação do fármaco convencional, ou, ainda, quando a resposta a esse tratamento é insuficiente (MONTEIRO, 2013).

Diante do exposto foi realizada uma revisão integrativa da literatura apontando as vantagens, desvantagens e perspectivas futuras do uso dos biofármacos no tratamento da artrite reumatoide no Brasil e no mundo.

MATERIAIS E MÉTODOS

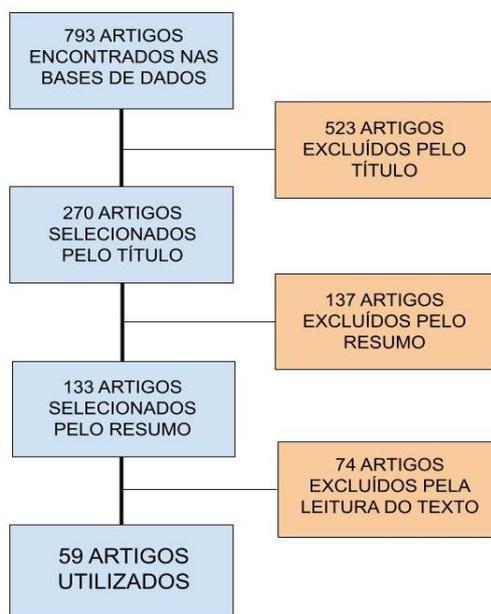
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada por meio de levantamento bibliográfico de estudos a respeito dos tratamentos da artrite reumatoide nos últimos anos, com maior enfoque em artigos científicos que abordem medicamentos biológicos. A pergunta norteadora deste estudo é: “quais são as vantagens e as desvantagens do uso de medicamentos biológicos em comparação ao tratamento convencional em casos de artrite reumatoide?”. Os

critérios de inclusão se deram a partir da utilização de combinações de termos na busca, os quais foram: "Biofármacos", "Medicamentos biológicos", "Artrite reumatoide", "Biopharmaceuticals", "Biological medicines", "Rheumatoid arthritis", "Biofármacos E artrite reumatoide" "Medicamentos biológicos E artrite reumatoide", "Biopharmaceuticals AND rheumatoid arthritis" e "Biological medicines AND rheumatoid arthritis". Para realizar as buscas foram utilizados livros de referência sobre o assunto, portarias, sites e guias oficiais, e as bases de dados Pubmed, Lilacs, Web of Science e portal periódico CAPES, utilizando as palavras-chave biofármacos, medicamentos biológicos e artrite reumatoide, nos idiomas inglês e português. Os artigos foram filtrados com base nos seguintes critérios de inclusão: trabalhos publicados de 2011 até maio de 2021 e relevância do estudo para o tema proposto. Por sua vez, os critérios de exclusão foram definidos como: artigos que não abordam os temas propostos, assim como os assuntos relacionados às doenças que não sejam a artrite reumatoide, artigos com título ou resumo não satisfatório e artigos que a partir da leitura completa do texto não atendiam à proposta inicial. A busca foi realizada em dupla com os critérios de inclusão e exclusão discutidos pelos autores.”

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram identificadas 793 publicações em diferentes bases de dados. Dentre os artigos incluídos e avaliados foram encontrados no Pubmed 27, no Google Scholar 17, nos Periódicos Capes 8, na Web of Science 3, na LILACS 3 e na Scielo 1 publicação. O primeiro critério de exclusão foi o título dos artigos. Após esse procedimento, foram obtidos 270 artigos, dos quais 137 foram excluídos após leitura do resumo e 133 selecionados. Ao final foram excluídos 74 artigos após a leitura do texto. Os critérios de inclusão e exclusão foram cruciais para a triagem e seleção dos estudos. Os artigos excluídos foram aqueles que não estavam condizentes com a pergunta norteadora e nem com as palavras-chave, além daqueles em que o conteúdo não era relevante. Ao final foram incluídas e avaliadas 59 publicações à revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do controle da busca de artigos e seu refinamento.



Fonte: do autor.

Biotecnologia e biofármacos

A biotecnologia é definida como todo processo produtivo que utiliza células, componentes celulares ou moléculas biológicas para atingir um objetivo, especialmente o desenvolvimento e melhoramento de produtos (ALBRECHT; RHODEN; PAMPHILE, 2015; VITTOLO et al., 2015). Com a biotecnologia surgiram novas ferramentas como a técnica do DNA recombinante e do hibridoma (GOÉS-FAVONI, 2017).

Na tecnologia do DNA recombinante acrescenta-se a um vetor fragmentos de DNA de fontes diferentes (KHAN et al., 2016). Com isso, é possível produzir proteínas de interesse, a partir do isolamento do DNA que as codifica, amplificá-lo pela reação em cadeia da polimerase, e inseri-lo em vetores que passarão a produzi-las (ROBERTS, 2019).

Já a técnica do hibridoma consiste na produção de células de interesse, a partir da fusão de células com potenciais diferentes (CORDEIRO et al., 2014).

Medicamentos biológicos, ou biofármacos, são moléculas complexas com peso molecular elevado provenientes de fontes biológicas e que são classificados em vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, anticorpos monoclonais e medicamentos contendo

microrganismos (BRASIL, 2010). Os biofármacos representam um novo recurso para doenças oncológicas, endócrinas e reumatológicas (GOMES et al., 2016). Apesar disso, sua utilização deve ser monitorada devido a possíveis efeitos colaterais como infecções (RUDERMAN, 2012).

Os biofármacos são, em sua maioria, anticorpos monoclonais (MABs) produzidos inicialmente por técnica de hibridoma (BASTIDA et al., 2017). Existem cinco tipos de anticorpos monoclonais: murinos, quiméricos, humanizados, totalmente humanizados e proteínas de fusão.

Os murinos são anticorpos de camundongos que o organismo humano identifica como agente estranho e produz anticorpos contra os MABs, resultando em sua rápida eliminação e podendo causar lesão renal. Para reduzir esse problema surgiram os quiméricos, que apresentam o domínio constante do anticorpo humano e o domínio variável do anticorpo de camundongo. Porém, ainda podem causar reações imunológicas.

Outra classe é a dos humanizados, que reduzem ao máximo as reações. Possuem regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo em uma estrutura de anticorpo humano, conferindo características e atividade biológica de moléculas murinas sem causar reações imunológicas (CORDEIRO, 2014). Já os anticorpos monoclonais totalmente humanizados são idênticos à IgG humana (BENUCCI et al, 2012).

Por fim, as proteínas de fusão são uma fração de anticorpos fundidos com os receptores de substâncias de interesse (PFIZER, 2014).

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica, sistêmica, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações das mãos, pés, cotovelos, joelhos, coluna cervical, quadris e ombros, causando deformidades, dor, rigidez e perda da função. Estima-se que 1% da população mundial seja acometida pela AR e que sua ocorrência seja maior a partir dos 50 anos de idade em mulheres (SPARKS, 2019; ZAMAMPOOR, 2019). Os motivos de seu surgimento não estão totalmente elucidados, porém, devem-se em grande parte a fatores genéticos. Além disso, fatores de risco ambientais como infecções, especialmente a periodontite, e o tabagismo podem influenciar em sua ocorrência (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Mais de 100 locus do genoma humano já foram associados com AR, em especial genes que codificam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, como o alelo DRB1 do antígeno leucocitário humano (HLA-DRB1), que auxilia as células T a reconhecerem peptídeos auto-reativos e é co-estimulador em outras vias celulares (MCINNES & SCHETT, 2017). Fatores epigenéticos também são associados com a patogenia da AR, como a expressão de microRNAs, a desregulação de marcadores de histonas e a hipometilação de DNA. Tais fatores influenciam na regulação de genes pró-inflamatórios (VENUTURUPALLI, 2017).

No processo patológico da artrite reumatoide, a citrulinação, conversão pós-traducional do aminoácido arginina para citrulina, de proteínas intrínsecas origina novos epítomos antigênicos e a falta de resistência gera resposta imune de anticorpos e células T. Quando essas proteínas estão presentes nas articulações, há infiltração de macrófagos, linfócitos B, linfócitos T e células natural killer na membrana sinovial. Células apresentadoras de antígeno ativam linfócitos T, que induzem macrófagos a produzirem citocinas inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF), que promove produção de outras citocinas, aumentando a rede de inflamação. Já os linfócitos B são fonte de um anticorpo contra a porção Fc da IgG, denominado fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeo citrulinado (Anti-CCP). Na região de encontro entre membrana sinovial, cartilagem e osso, é formado um tecido granulomatoso abundante em macrófagos e fibroblastos resistentes à apoptose, que produzem enzimas proteolíticas, causando a destruição da cartilagem e do osso, hipertrofia, hiperplasia e angiogênese na sinóvia (FERNANDES, 2012; CECCONI, 2017; SMOLEN et al., 2018; CIECHOMSKA; ROSZOKOWSKI; MASLINKSKI, 2019).

Em relação aos fatores ambientais, destacam-se o tabagismo e a ação de microrganismos. O tabagismo induz a citrulinação de proteínas nos pulmões que pode induzir imunogenicidade. Em indivíduos geneticamente predispostos, o tabagismo influencia o surgimento de anti-CCP em resposta à citrulinação das proteínas, potencializando a chance de surgimento da AR (ANDERSON et al., 2016).

Microrganismos como os vírus Epstein-Barr, parvovírus B-19 e bactérias como *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium* e *Mycoplasma* têm sido investigados como desencadeadores da artrite reumatoide. Os produtos das infecções por esses agentes podem formar complexos imunes que induzem a formação de FR. Além destes, destaca-se a *Porphyromonas gingivalis*, bactéria presente em indivíduos com periodontite e/ou tabagistas. Esse microrganismo é capaz de produzir a enzima peptidil-arginina deaminase, responsável pela citrulinação de proteínas e

provoca uma resposta imune via anti-CCP (SANMARTÍ; RUIZ-ESQUIDE; HERNÁNDEZ, 2013; LEECH & BARTOLD, 2015; SOUSA, 2017).

Diagnóstico da artrite reumatoide

O diagnóstico é feito a partir da observação de sinais clínicos, relato de queixas e exames laboratoriais ou radiológicos (MOREIRA, 2019), sendo necessário excluir a possibilidade da ocorrência de doenças semelhantes. Para isso, deve-se seguir os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, que incluem: rigidez matinal com duração de uma hora; artrite em pelo menos três articulações com inchaço de partes moles; artrite dos punhos e das mãos, que também afeta interfalângianas proximais; nódulos subcutâneos, FR positivo; erosões ósseas observadas por radiografia. Para que o quadro seja classificado como artrite reumatoide, quatro desses critérios devem se apresentar por cerca de 6 semanas (GELER & SCHEINLBERG, 2015).

Outra forma de auxílio no diagnóstico da AR é através de exames de imagem, que incluem radiografia, ressonância magnética e ultrassonografia. Através deles, é possível detectar manifestações como acúmulo de fluido articular, sinovite e edema ósseo (CARVALHO et al., 2014).

Os exames laboratoriais mais utilizados são os marcadores de atividade inflamatória, em especial a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS). Também pode ser realizada a busca de fator reumatoide (FR), anticorpo presente no soro de 70% dos portadores de AR, do fator antinuclear (FAN), anticorpo antinuclear, e dos anticorpos anti-peptídeo citrulinado (Anti-CCP). Os anti-CCP são detectados em quase 80% dos casos de AR, podendo ser detectados 10 anos antes do aparecimento da doença e raramente encontrados em outras patologias. No hemograma podem ser constatadas condições indicativas como anemia ou trombocitose. (CARVALHO et al., 2014; ZAMAMPOOR, 2019). O tratamento farmacológico da artrite reumatoide tem duas abordagens, sendo uma convencional e outra baseada em biofármacos.

Tratamento convencional da artrite reumatoide

O tratamento convencional varia entre indivíduos levando em conta o objetivo esperado pelo profissional e pelo paciente, através de uma decisão compartilhada entre as partes. Esse princípio, chamado de *treat-to-target* ou metaterapêutica, que inclui a definição de uma meta

no início do tratamento para o controle dos sintomas, pode ser intensificado caso não atinja o objetivo esperado (NORVANG et al., 2020).

São utilizados medicamentos modificadores de curso de doença sintéticos (MMCDs), modificadores de curso de doença biológicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticóides e antimaláricos. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde dividem o tratamento farmacológico da AR em três etapas, sendo que na primeira são recomendados somente os medicamentos sintéticos.

Na primeira etapa, é utilizado o MMCD metotrexato, por via oral ou injetável, salvo em exceções onde existem contraindicações ao seu uso. A terapia utilizando apenas o metotrexato tende a ser iniciada o quanto antes, na esperança de se atingir uma boa resposta do paciente. Na segunda etapa do tratamento, se utiliza a combinação de um MMCD sintético com um MMCD biológico e, em caso de falha desta, passa-se a terceira etapa de tratamento. Por fim, a terceira etapa de tratamento se baseia na utilização de um MMCD biológico de forma isolada (BRASIL, 2019).

O efeito anti-inflamatório esperado do metotrexato na AR está relacionado com a inibição da enzima amino-imidazol-carboxamida ribonucleotídeo formiltransferase (AICART) o que leva ao acúmulo de adenosina extracelular. A inibição dessa enzima leva ao aumento de 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo (AICAR), que inibe as enzimas adenosina deaminase e adenosina monofosfato desaminase, ocorrendo acúmulo de adenosina e adenosina monofosfato (AMP). O AMP é convertido em adenosina e este acúmulo é transportado para fora da célula. No meio extracelular, a adenosina se liga aos seus receptores, que estão aumentados na superfície de monócitos e macrófagos, no sinóvio. Ocorre inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (JEKIC; MAKSIMOVIC; DAMNJANOVIC, 2019). Entretanto, deve-se ressaltar a contraindicação de seu uso por gestantes, lactantes, mulheres em idade fértil que não usem métodos contraceptivos, pacientes etilistas, portadores de insuficiência renal ou hepatopatias (MOTA et al, 2013).

Caso ocorra tolerância ao metotrexato, é recomendada a substituição por outro MMCD, como a leflunomida ou a sulfassalazina (BRASIL, 2019). O mecanismo de ação da leflunomida se baseia na inibição da enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase, responsável pela síntese de ribonucleotídeos de pirimidina, como é o caso da ribonucleotídeo monofosfato de uridina (rUMP). Para que ocorra a proliferação de células T e de autoanticorpos pelas células B é necessária uma alta concentração de rUMP, logo, com a inibição da enzima a resposta autoimune é inibida. Embora a associação dos dois tenha efeitos sinérgicos positivos, pode

ocorrer hepatotoxicidade (MEIER et al., 2013; ABBASI et al., 2018). Por sua vez, a sulfassalazina não tem um mecanismo de ação bem definido, mas sabe-se que esse agente terapêutico tem efeito na artrite reumatoide por meio de ação antioxidante, inibição da produção de citocinas, indução de apoptose de macrófagos e neutrófilos, além de inibir a multiplicação de linfócitos B e T.

Após o tratamento inicial (3 a 6 meses), utilizando o metotrexato ou outro MMCD sintético, observa-se se o objetivo desejado foi atingido, ou seja, se os sinais e sintomas referentes à artrite reumatoide nesta etapa tiveram alguma regressão. Caso o objetivo desejado não tenha sido atingido e na ausência de um prognóstico desfavorável, troca-se o MMCD sintético por outro da mesma classe. Caso, além do objetivo não atingido, ocorra um prognóstico ruim, adiciona-se juntamente do MMCD sintético, um MMCD biológico, iniciando-se, assim, a segunda fase do tratamento, que será discutido com maior profundidade em outro tópico (BURMESTER & POPE, 2019).

Os MMCDs sítio-específicos, que são sintéticos, também vêm sendo utilizados no tratamento da AR. Essa classe tem como pioneiro o tofacitinibe, que exerce seu efeito anti-inflamatório através da inibição da família de proteínas Janus quinase, uma família de proteínas intracelulares que é ativada após a ligação das citocinas pró-inflamatórias aos seus receptores na superfície das células. Com a sua ativação, essas proteínas ativam fatores de transcrição e esses, por sua vez, irão regular a expressão de genes no núcleo das células resultando em inflamação. Dessa forma, a inibição da enzima Janus quinase suprime o processo inflamatório (YAMAOKA, 2019).

Além dos MMCDs biológicos e sintéticos, outras classes podem ser utilizadas em todas as etapas do tratamento da artrite reumatoide. Dentre elas, estão os glicocorticoides que são utilizados para tratar os sintomas da AR, além de diminuir os danos causados às articulações. Seu mecanismo de ação ocorre através da sua ligação com receptores intracelulares que sofrem dimerização, interagem com o DNA e modificam a transcrição de genes da cicloxigenase-2, interleucinas e citocinas envolvidas em respostas inflamatórias (RANG et al., 2012).

Os AINES também são usados para o tratamento dos sintomas da AR e são úteis no início do tratamento (ABBASI et al., 2018). Eles agem através da inibição das cicloxigenases, bloqueando a cascata do ácido araquidônico e, conseqüentemente, reduzindo a produção de prostaglandina E2 e prostaciclina, o que reduz a vasodilatação e o edema (RANG et al., 2016). Podemos citar além desses, os antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina, que demonstram ter atividade imunossupressora ao diminuir hiperatividade de linfócitos e a produção de

citocinas pró-inflamatórias, intervenção na produção de interleucina 1 (IL-1) nos monócitos, fagocitose, estabilização de membranas lisossômicas e quimiotaxia de células polimorfonucleares. (MOTA et al., 2013; OLIVEIRA, 2020).

Todavia, existem pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento convencional, persistindo com um quadro no qual a atividade da doença permanece moderada a alta, não atingindo, assim, os alvos do tratamento da doença. Nesses casos é recomendada a utilização dos modificadores de curso de doença biológicos (SANTOS, 2015).

Tratamento com biofármacos

Em alternativa ao tratamento tradicional com MMCDs sintéticos, surgiu o tratamento com medicamentos biológicos, resultando em uma diminuição dos danos articulares em uma porção maior de pacientes. Atualmente, as classes utilizadas são inibidores de TNF- α , inibidores de células B, inibidores da coestimulação de células T e inibidores de interleucinas. Esses medicamentos variam tanto em farmacocinética quanto em farmacodinâmica, mesmo entre os que pertencem a uma mesma classe com eficácia semelhante, além de possuírem custo elevado (NAM & EMERY, 2013; BASTIDA et al., 2017).

É recomendável que o tratamento com medicamentos biológicos seja em associação com os MMCDs convencionais, tendo em vista as evidências clínicas demonstrando uma efetividade maior quando em combinação do que em monoterapia (MEIER et al., 2013). Conforme o tratamento avança, é recomendável procurar maneiras de descontinuar a utilização de medicamentos biológicos, devido a seu potencial imunossupressor, para evitar efeitos colaterais como infecções ou câncer. Não é recomendável associação entre dois medicamentos biológicos e, na escolha de um deles, deve-se considerar os efeitos adversos, perfis de toxicidade e custo (CAVALLI & FAVALLI, 2019). No Brasil, os principais medicamentos biológicos utilizados no tratamento da AR são: abatacepte (Orencia®), adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®), etanercepte (Brenzys®), golimumabe (Simponi®), infliximabe (Remicade®), rituximabe (Mabthera®) e tocilizumabe (Actemra®) (FELICE et al., 2019). Em relação às composições desses medicamentos, podem ser do tipo anticorpo monoclonal quimérico, anticorpo monoclonal humanizado, anticorpos monoclonais totalmente humanizados, proteína de fusão e fragmento de anticorpo humanizado combinado com polietilenoglicol (BENUCCI et al., 2012).

Na tabela 1 é mostrada a relação dos biofármacos abordados neste trabalho com a descrição do alvo terapêutico e o mecanismo pelo qual exerce seu efeito.

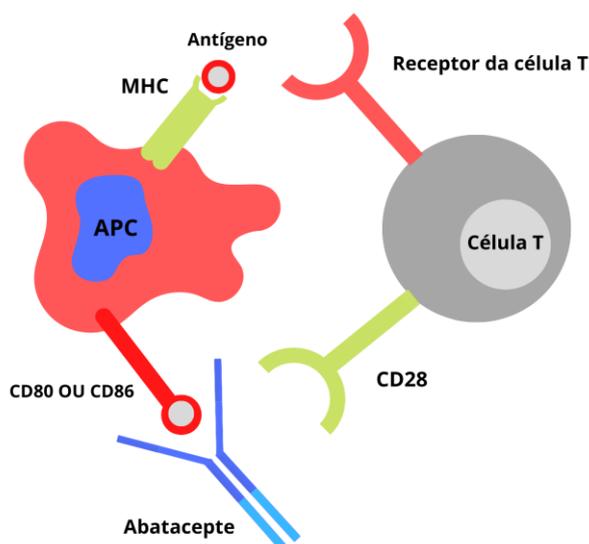
Tabela 1. Medicamentos biológicos mais utilizados dispostos com seus alvos terapêuticos e respectivos mecanismos de ação.

BIOFÁRMACO	ALVO	MECANISMO	REFERÊNCIA
Abatacepte	Gene CD80/86	Inibe de forma competitiva a proteína CD28 ao se ligar ao seu sítio de ação no gene CD80/86, e impede a coestimulação de células T	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO et al., 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Adalimumabe	TNF- α	Bloqueio do TNF- α e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BRASIL, 2016, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2021, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Anakinra	Receptor de IL-1	Compete com a interleucina IL-1 pelo seu receptor e inibe sua ação	ABBASI et al., 2018, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012
Certolizumabe pegol	TNF- α	Bloqueio do TNF- α e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, VIANA, 2016
Etanercepte	TNF- α	Bloqueio do TNF- α e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Golimumabe	TNF- α	Bloqueio do TNF- α e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
			<i>Continua...</i>

Infliximabe	TNF- α	Bloqueio do TNF- α e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, COSTA et al., 2015, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOREIRA, 2019, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, SOUSA, 2017, VIANA, 2016
Rituximabe	Proteína de superfície CD20	Depleção de células B por se ligar à proteína de superfície CD20	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BOUMANS et al., 2011, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LEMOS et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Sarilumabe	Receptor de IL-6	Inibe IL-6 pela ligação competitiva ao seu receptor	CAVALLI & FAVALLI, 2019, MCINNES & SCHETT, 2017, MINEIRO, 2017
Tocilizumabe	Receptor de IL-6	Inibe IL-6 pela ligação competitiva ao seu receptor	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016

Inibidores de coestimulação de células T

Os inibidores de coestimulação de células T exercem seu efeito anti-inflamatório pelo bloqueio da interação entre células T e células apresentadoras de antígenos (SCOTT, 2011; KEISERMAN et al., 2014). No tratamento da AR é utilizado o abatacepte, proteína de fusão humana, um complexo proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA4-Ig), formado pela porção Fc modificada da imunoglobulina G1 humana modificada ligada ao domínio extracelular do receptor de proteína CTLA4. Ele tem afinidade de ligação à proteína CD28 competindo com ela pela ligação ao CD80/86, gene que ativa células T envolvidas na resposta imune e na apresentação de antígenos. Assim, não ocorre ativação de linfócitos T (MONTEIRO, 2013; ZFIN, 2016), conforme figura 2.

Figura 2. Mecanismo de ação do abatacepte.

Fonte: do autor.

Inibidores de TNF- α

Os inibidores de TNF- α , como o infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol são fármacos de primeira escolha entre os MMCDs (VIANA, 2016). Agem bloqueando o fator de necrose tumoral, citocina importante para que haja inflamação e com isso ocorre redução dos danos às articulações (GONÇALVES, 2013). Entretanto, os inibidores de TNF- α aumentam as chances de infecção, o que é preocupante em pacientes que já foram acometidos por tuberculose, podendo ter casos de recidiva (SHARMA & PATHAK, 2012).

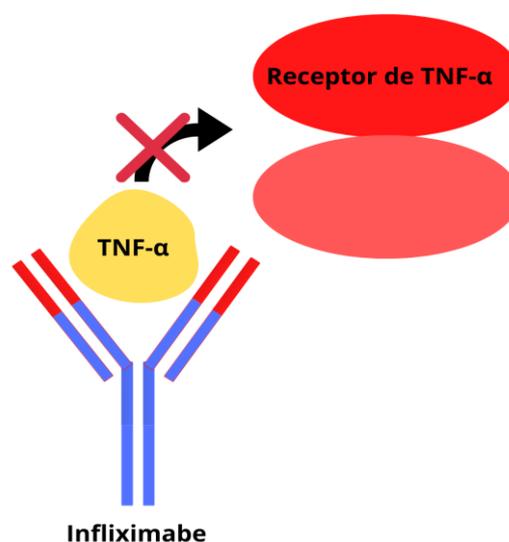
O infliximabe é um anticorpo do isotipo IgG1, que se liga às formas monomérica, trimérica e transmembranar do TNF- α e forma complexos indissociáveis, impedindo que o fator de necrose tumoral se ligue com seus receptores, como ilustrado na figura 3. Dessa forma, não ocorre o sinal celular e nem as funções biológicas mediadas por ele, que incluem inflamação, ativação, proliferação e recrutamento celular, produção de quimiocinas, angiogênese e degradação da matriz extracelular (SOUSA, 2017). A combinação de infliximabe + metotrexato, quando utilizada como segunda linha de tratamento, após uma falha inicial do metotrexato, previne a progressão radiológica da AR mesmo em doses baixas de infliximabe (COSTA et al., 2015). Apesar de possuir o mesmo isótipo e mecanismo de ação do infliximabe, o adalimumabe se difere por ser um anticorpo monoclonal totalmente humanizado e estudos in

vitro apontam sua capacidade de promover lise celular e apoptose. O golimumabe é um anticorpo específico para o TNF- α e age da mesma forma que os anteriores (MONTEIRO, 2013).

O etanercepte é uma fusão da porção extracelular do receptor TNF II com a porção Fc da IgG humana. Ele age através da ligação à forma trimérica do TNF- α solúvel, mas, diferente dos anticorpos anteriores, também se liga ao TNF- β , impedindo que essas citocinas interajam com seus receptores (MONTEIRO, 2013).

O certolizumabe pegol é um anticorpo recombinante constituído por fragmento Fab de um IgG1 monoclonal humano expresso na bactéria *Escherichia coli*, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol. Esse biofármaco não conta com a porção Fc em sua estrutura, logo, não ativa o sistema complemento e evita os processos inflamatórios. O polietilenoglicol inibe a degradação de mastócitos, processo que libera mediadores inflamatórios que causam dor no momento da aplicação, o que diminui o desconforto, já que não ocorre essa degradação (COELHO, 2014).

Figura 3. Mecanismo de ação do infliximabe.



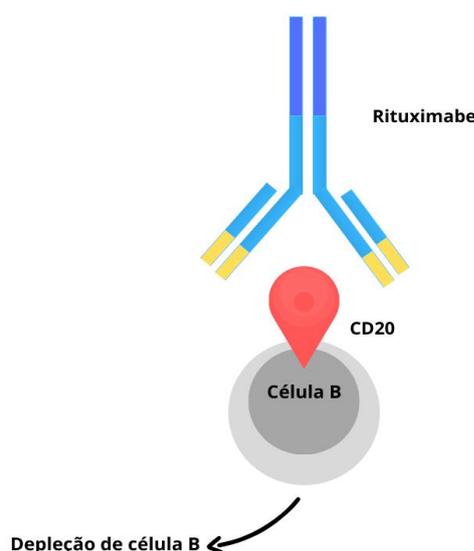
Fonte: do autor.

Inibidores de células B

Inibidores de células B, como o rituximabe, agem contra a proteína de superfície CD20 (Figura 4). Tal proteína é expressa em quase todas as células B e a ação do fármaco induz a

depleção dessas células (BOUMANS et al., 2011). O rituximabe tem bons resultados em associação ao metotrexato em pacientes que não responderam à terapia com os anti-TNF ou que nunca utilizaram esses agentes (LEMOS et al., 2014). É recomendável que antes do início do tratamento com rituximabe seja realizada sorologia das hepatites B e C (MOTA et al., 2015).

Figura 4. Mecanismo de ação do rituximabe.



Fonte: do autor.

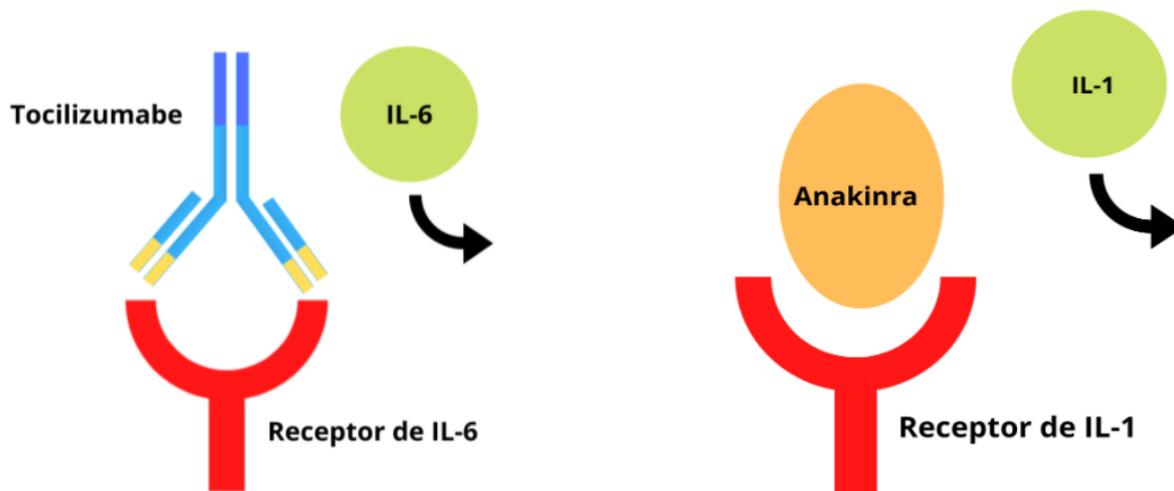
Inibidores de interleucinas

Os representantes dessa classe são o tocilizumabe, sarilumabe e anakinra. O tocilizumabe e o sarilumabe (Kevzara®) são inibidores da IL-6 e atuam através da ligação seletiva e competitiva a seu receptor, conforme figura 5, e reduzem a expressão de marcadores de ativação das células T (MCINNES & SCHETT, 2017). São indicados no tratamento da AR após falha da terapia com MMCDs sintéticos e falha da terapia com inibidores de TNF- α (BRASIL, 2015). Seus efeitos adversos mais recorrentes são vermelhidão no local da aplicação, neutropenia, trombocitopenia, elevação das transaminases, herpes oral, resfriado, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecção das vias urinárias e das vias respiratórias superiores (MINEIRO, 2017).

O anakinra é uma proteína recombinante antagonista de receptor da IL-1, produzido em células de *E. coli*, e possui estrutura semelhante ao inibidor endógeno de IL-1. Seu mecanismo

de ação se dá por competição com a interleucina, ligando-se ao seu receptor, como visualizado na figura 6. Seu uso demonstrou amenização na progressão da doença diagnosticada por exames radiológicos e melhora dos sinais e sintomas (LIM et al., 2014; RODRIGUEZ et al, 2020).

Figura 5. Mecanismo de ação do tocilizumabe. **Figura 6.** Mecanismo de ação do anakinra.



Fonte: do autor.

Fonte: do autor.

Biossimilares e perspectivas futuras

Por mais que os biofármacos representem grande avanço no tratamento de doenças, nem todos os pacientes têm acesso a eles devido ao elevado custo. Uma alternativa para aumentar as possibilidades de acesso foi a criação dos biossimilares (ALTEN & CRONSTEIN, 2015), produtos de origem biológica de alta semelhança com os medicamentos biológicos de referência, desenvolvidos após expiração da patente do produto inovador (PFIZER, 2014).

Mesmo após quebra de patente, dados referentes à validação e caracterização completa são segredos industriais, gerando dificuldade em produzir biossimilares idênticos aos biofármacos de referência. Essas diferenças são mais proeminentes nos medicamentos biológicos do que nos sintéticos, pois afetam sua potência e imunogenicidade (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

Entende-se imunogenicidade como a capacidade de um medicamento biológico em desencadear uma resposta imune no organismo do indivíduo. O medicamento é visto como uma proteína estranha ao organismo, o qual produz anticorpos contra o fármaco. A imunogenicidade

sofre influência de fatores relacionados ao organismo do paciente e à produção do medicamento (REINISCH & SMOLEN, 2015). São realizados ensaios de qualidade comparativos com o biofármaco de referência, como ensaios de não superioridade e de superioridade, que avaliam seu potencial em causar imunogenicidade, tendo em vista que pode causar além de perda de eficácia, reações de hipersensibilidade e anafilaxia, o que pode levar à morte do paciente (CALVO; MARTINEZ-GOROSTIAGA; ECHEVARRIA, 2018).

Tanto biofármacos de referência quanto os biossimilares são registrados da mesma forma no Brasil, o que abre espaço para substituição entre eles (FERREIRA NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Além disso, os biossimilares não necessariamente precisam comprovar ter todas as aplicações do biofármaco de referência para conseguir registro no Brasil. Para uma determinada aplicação, eles precisam apresentar eficácia, segurança e qualidade com exatidão comparável ao de referência (PRIVATO; MARTINEZ; SCHMIDT, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O advento da biotecnologia tem apresentado novas opções terapêuticas para patologias de difícil resolução como a artrite reumatoide. Desde então os medicamentos biológicos surgiram como uma opção terapêutica.

Assim como os medicamentos utilizados no tratamento convencional, os biofármacos também possuem seu espectro de indicação terapêutica, sendo empregados em casos específicos. Seu uso depende das particularidades do indivíduo e de seu respectivo quadro clínico. No caso da artrite reumatoide, os medicamentos biológicos têm sido utilizados em situações em que os medicamentos sintéticos não estão sendo suficientes para reduzir os danos articulares, dores e a inflamação característica dessa patologia.

Dentre as vantagens encontradas no emprego de medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide estão o aumento de opções terapêuticas e o alcance de resultados clínicos que muitas vezes não eram possíveis somente com uso dos medicamentos sintéticos. Dentre as desvantagens estão o alto custo dos medicamentos, o surgimento de efeitos adversos importantes e a dificuldade em sua administração.

Como consequência do alto custo dos medicamentos biológicos, houve o surgimento dos biossimilares, que se apresentam como uma alternativa menos onerosa ao paciente e ao sistema de saúde.

O mercado de biofármacos tem potencial para se expandir nos próximos anos. É um

Health and Biosciences, v.3, n.1, abr. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

nicho importante no ramo da indústria farmacêutica, que movimenta muitos recursos em pesquisa, desenvolvimento e lucro através da aquisição desses produtos pelos sistemas de saúde ao redor do mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBASI M, MOUSAVI MJ, JAMALZEHI S, ALIMOHAMMADI R, BEZVAN MH, MOHAMMADI H, ASLANI S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J. cell. physiol* 234(7): 10018-10031, 2018.
2. ALBRECHT I, RHODEN SA, PAMPHILE J A. INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA E SEU PROCESSO PRODUTIVO. *Evidência - Ciênc e Biotecnol* 15(1): 57, 2015.
3. ALTEN R, CRONSTEIN BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin. arthritis rheum* 44(6): 2-8, 2015.
4. ANDERSON R, MEYER PWA, ALLY MMTM, TIKLY M. Smoking and Air Pollution as Pro-Inflammatory Triggers for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nicotine tob. res* 18(7): 1-10, 2016.
5. BASTIDA C, RUÍZ V, PASCAL M, YAGÜE J, SANMARTÍ R, SOY D. Is there potential for therapeutic drug monitoring of biologic agents in rheumatoid arthritis? *Br. j. clin. pharmacol* 83(5): 962-975, 2017.
6. BENUCCI M, SAVIOLA G, MANFREDI M, SARZI-PUTTINI P, ATZENI F. Tumor necrosis factors blocking agents: Analogies and differences. *Acta Biomed* 83(1): 72-80, 2012.
7. BOUMANS MJH, THURLINGS RM, GERLAG DM, VOS K, TAK PP. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis in different compartments of the immune system. *Arthritis rheum* 63(11): 3187-3194, 2011.
8. BRANDÃO CZGS, SOUZA JN. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. *Saúde & Ciênc em Ação* 1(1): 101-118, 2015.
9. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 55, de 17 de dezembro de 2010. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acesso em 30 de junho de 2020.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide - 1ª

- linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos. Brasília, DF, 2015, 39p.
11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF, 2019, 120p.
 12. BURMESTER R, POPE J. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 389(10086): 2338-2348, 2017.
 13. CALVO B, MARTINEZ-GOROSTIAGA J, ECHEVARRIA E. The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and eu regulation. *Ther Adv Drug Saf* 9(10): 601-608, 2018.
 14. CARREIRA ACO, LEVIN G, COELHO TM, BELCHIOR GG, SOGAYAR MC. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. *Soc Bras Genética* 8(2): 1-5, 2013.
 15. CARVALHO MA, LANNA CCD, BÉRTOLO MB, FERREIRA GA. Reumatologia: diagnóstico e tratamento, 4.ed., São Paulo: Ac Farmacêutica, 2014, 725p.
 16. CAVALLI G, FAVALLI EG. Biologic discontinuation strategies and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Expert rev. clin. immunol* 15(12): 1313-1322, 2019.
 17. CECCONI M. Incidência de infecções em pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites em uso de medicamentos biológicos: dados do registro brasileiro de medicamentos biológicos (BIOBADABRASIL). Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017, 58f.
 18. CIECHOMSKA M, ROSZKOWSKI L, MASLINSKI W. DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 8(9): 1-16, 2019.
 19. COELHO JTA. Anticorpos Monoclonais. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014, 91f.
 20. CORDEIRO MLS, SILVA NLF, VAZ MRF, NÓBREGA FFF. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Rev Saúde e Ciênc* 3(3): 252-262, 2014.
 21. COSTA JO, LEMOS LLP, MACHADO MAA, ALMEIDA AM, KAKEHASI AM, ARAÚJO VE, CHERCHIGLIA ML, ANDRADE EIG, ACURCIO FA. Infliximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. *Rev. Bras. Reumatol* (55)2: 146-158, 2015.
 22. FELICE AVB, RAMOS DSP, SILVA LB, LIMBERGER JB. Medicamentos incorporados

- pelo sistema único de saúde para o tratamento da artrite reumatóide. *Discipl Sci* (20)2: 523-538, 2019.
23. FERNANDES V. Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012, 85f.
 24. FERREIRA NETO PTP, NUNES PHC, VARGAS MA. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. *Cad. Saúde Pública* 35(10): 1-15, 2019.
 25. GÓES-FAVONI SP. Biotecnologia moderna parte 2: da genética à genômica - revisão de literatura. *Unimar Ciênc* 26(1): 64-80, 2017.
 26. GOMES EBP, ROSSETO R, PINHEIRO L, HASENCLEVER L, PARANHOS J. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. *Fronteiras: J Soc, Technol and Environ Sci* 5(1): 31-42, 2016.
 27. GOMES RKS, PIRES FA, NOBRE MRC, MARCHI MFS, RICKLI JFK. Impacto da artrite reumatóide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Rev. Bras. Reumatol* 57(3): 204-209, 2017.
 28. GONÇALVES TMS. Investigação Clínica de Medicamentos Biológicos no Tratamento da Artrite Reumatóide. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013, 103.f.
 29. JEKIC B, MAKSIMOVIC N, DAMNJANOVIC T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 20(17): 1235-1245, 2019.
 30. KEISERMAN M, CODREANU C, HANDA R, XIBILLÉ-FRIEDMANN D, MYSLER E, BRICEÑO F, AKAR S. The effect of antidrug antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies in rheumatoid arthritis: practical consequences. *Expert rev. clin. immunol* 10(8): 1049-1057, 2014.
 31. KHAN S, ULLAH MW, SIDDIQUE R, NABI G, MANAN S, YOUSAF M, HOU H. Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. *Int J Genomics* 2016: 1-14, 2016.
 32. KUMAR V, ABBAS AK, ASTER JC. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1440p.
 33. LEECH MT, BARTOLD PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Practice & Res Clinical Rheumatol* 29(2): 189-201, 2015.
 34. LEMOS LLP, COSTA JO, MACHADO MAA, ALMEIDA AM, BARBOSA MM,

- KAKEHASI AM, ARAÚJO VE, GUERRA JÚNIOR AA, ACURCIO FA. Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática. *Rev. Bras. Reumatol* 54(3): 220-230, 2014.
35. LIM DT, CANELLA AC, MICHAUD KD, MIKULS TR. Cardiovascular Risk and the Use of Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis. *Curr. rheumatol. rep* 16(11): 1-10, 2014.
36. MARTINS R. Medicamentos Biológicos na Prática Médica: Biotecnologia e medicamentos. 1.ed., São Paulo: AMB, 2013, 431p.
37. MARQUES NETO JF, GONÇALVES ET, LANGEN LFOB, CUNHA MFL, RADOMINSKI S, OLIVEIRA SM, CURY SE, MEDEIROS F, SAMPAIO GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev. Bras. Reumatol* 33(5):169-173, 1993.
38. MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 389(10086): 2328-2337, 2017.
39. MEIER F, FRERIX M, HERMANN W, MÜLLER-LADNER U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunother* 5(9): 955-974, 2013.
40. MELLO JCP, SOUZA VHE, VICENTINI VEP. Artrite reumatóide: relevância médica e sócio-econômica. *Rev Uningá* 1(10): 63-74, 2006.
41. MINEIRO RD. Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes: O presente e o futuro. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017, 78f.
42. MONTEIRO AACP. Artrite reumatóide: Impacto da terapêutica com agentes biológicos nos parâmetros clínicos e laboratoriais. Dissertação (Mestrado em Bioquímica), Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013, 122f.
43. MOREIRA MS. Uso do metotrexato e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, Rondônia, 2019, 45f.
44. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, REZENDE-FRONZA LS, BERTOLO MB, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, GIORGI RDN, LIMA RAC, PINHEIRO GRC. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev. Bras. Reumatol* 52(2): 152-174, 2012.
45. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, REZENDE-FRONZA LS, BERTOLO MB, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, GIORGI RDN, LIMA RAC, BERNARDO WM, PINHEIRO GRC. Diretrizes para o diagnóstico da artrite

- reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol* 53(2): 141-157, 2013.
46. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, POLLAK DF, PINHEIRO GRC, LAURINDO IMM, PEREIRA IA, CARVALHO JF, BERTOLO MB, PINHEIRO MM, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, SAMPAIO-BARROS PD, GIORGI RDN, LIMA RAC, ANDRADE LEC. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev. Bras. Reumatol* 55(3): 281-309, 2015.
 47. NAM JL, EMERY P. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? *Best Practice & Res Clinical Rheumatol* 27(4): 537-554, 2013.
 48. NORVANG V, BRINKMANN GH, YOSHIDA K, LILLEGRAVEN S, AGA AB, SEXTON J, TEDESCHI SK, LYY H, NORLI ES, UHLIG T, KVIEN TK, MJAAVATTEN MD, SOLOMON DH, HAAVARDSHOLM EA. Achievement of Remission in Two Early Rheumatoid Arthritis Cohorts Implementing Different Treat-to-Target Strategies. *Arthritis rheumatol* 72(7): 1072-1081, 2020.
 49. OLIVEIRA RA. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação), Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2020, 140f.
 50. PASSOS LFS. Artrite reumatóide: novas opções terapêuticas. OPAS/OMS - Representação Brasil 1(15): 1-7, 2016.
 51. PERES BS, PADILHA G, QUENTAL C. Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. *Rev. bras. epidemiol* 15(4): 748-760, 2012.
 52. PFIZER INC. Manual: Medicamentos biológicos e biossimilares. 2014. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-e-Biossimilares.pdf>. Acesso em 22 de abril de 2021.
 53. PRIVATO MB, MARTINEZ LL, SCHMIDT C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação / biopharmaceuticals in brazil: a review of the regulatory process. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Pau* 65(1): 1-14, 2020.
 54. RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Farmacologia, 8.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 784p.
 55. REINISCH W, SMOLEN J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin. arthritis rheum* 44(6): 9-15, 2015.
 56. ROBERTS MAJ. Recombinant DNA technology and DNA sequencing. *Essays biochem* 63(4): 457-468, 2019.

57. RODRÍGUEZ S, MUÑOZ A, BUSTOS RH, JAIMES D. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals in Rheumatic Diseases, Adverse Events, Evolution, and Perspective: an overview. *Biomedicines* 8(9): 303, 2020.
58. RUDERMAN EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology* 51(6): 37-43, 2012.
59. SANMARTI R, RUIZ-ESQUIDE V, HERNANDEZ M V. Rheumatoid Arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Curr. top. med. chem* 13(6): 698-704, 2013.
60. SANTOS JB. Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015, 156f.
61. SBR. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Cartilha de Orientação de artrite reumatóide. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>. Acesso em 23 de junho de 2020.
62. SCOTT DL. Biologics-Based Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clin. pharmacol. ther* 91(1): 30-43, 2011.
63. SHARMA P, PATHAK K. Are biological targets the final goal for rheumatoid arthritis therapy? *Expert opin. biol. ther* 12(12): 1611-1622, 2012.
64. SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388(10055): 2023-2038, 2016.
65. SMOLEN JS, ALETAHA D, BARTON A, BURMESTER GR, EMERY P, FIRESTEIN GS, KAVANAUGH A, McINNES IB, SOLOMON DH, STRAND V, YAMAMOTO K.. Rheumatoid arthritis. *Nat. rev., Dis. primers* 4(1): 1-23, 2018.
66. SOUSA RAM. Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017, 55f.
67. SPARKS JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann. intern. med* 170(1): 1-22, 2019.
68. VENUTURUPALLI S. Immune Mechanisms and Novel Targets in Rheumatoid Arthritis. *Immunol. allergy clin. North Am* 37(2): 301-313, 2017.
69. VIANA BA. Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016, 122f.

70. VITOLO M, PESSOA JÚNIOR A, SOUZA GM, CARVALHO JCM, STEPHANO MA, SATO S. *Biotechnologia Farmacêutica: Aspectos sobre aplicação industrial*, 1.ed., São Paulo: Blucher, 2015, 420p.
71. WHO. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions: Rheumatoid Arthritis. 2006. Disponível em: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Acesso em 1de maio de 2020.
72. YAMAOKA K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Expert rev. clin. Immunol* 15(6): 577-588, 2019.
73. ZAMAMPOOR M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin. genet* 95(5): 547-557, 2019.
74. ZFIN. THE ZEBRAFISH INFORMATION NETWORK. ZFIN Gene: cd80/86, 2016. Disponível em: <https://zfin.org/ZDB-GENE-150414-1#summary>. Acesso em 30 de março de 2021.

**Efeito da aplicação de resveratrol tópico em indivíduos com sinais de envelhecimento
cutâneo: uma revisão sistemática**

Effect of topical resveratrol application in individuals with signs of skin aging:
a systematic review

Victória Lima da Silva¹, Helena Schirmer¹

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul,
Brasil

Autor para correspondência: Helena Schirmer

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Departamento de Ciências Básicas da Saúde

Rua Sarmento Leite, 245, Centro Histórico, CEP 90.050-170

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Tel: +55 51 3303-8840

Email: helenasc@ufcspa.edu.br

Submetido em 11/11/2021

Aceito em 27/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.37034>

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é acompanhado por perda da elasticidade da pele, que resulta em flacidez, aparecimento de rugas finas ou profundas, além de se observar desidratação. Este processo pode ser acompanhado por uma diminuição gradual no número de melanócitos, associada por um aumento irregular da melanogênese que resulta em discromias tais como hipo ou hiperpigmentação. O interesse em novas substâncias com propriedades de rejuvenescimento cutâneo, especialmente de fontes naturais, tem aumentado nos últimos anos. Nesta linha, resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-estilbeno) é uma substância natural e vem sendo bastante utilizada na indústria cosmética devido ao seu potencial antioxidante, antiinflamatório e despigmentante. O objetivo do trabalho foi analisar o potencial do resveratrol tópico em promover o rejuvenescimento cutâneo. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas como MEDLINE e EMBASE por estudos que testaram a aplicação tópica de resveratrol em humanos e determinaram a eficácia no rejuvenescimento cutâneo. A busca resultou em dois artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Nos dois estudos foi observado melhora na aparência geral da pele, acompanhado na melhora de rugas finas, brilho, firmeza, vermelhidão e manchas. Apesar dos estudos comprovarem os benefícios da utilização do resveratrol, nenhum deles testou a substância isoladamente.

Palavras-chave: Resveratrol. Envelhecimento Cutâneo. Rejuvenescimento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

The skin age is accompanied by elasticity decrease which results in flaccidity, fine and deep wrinkles besides dehydration. This process can be accompanied by a gradual decrease in melanocytes number associated by an irregular increase of melanogenesis activity which results in discromias disorder as hypo or hyperpigmentation. The interest in new substances with skin rejuvenation properties, especially from natural sources, has increased in the last years. In this way, resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene) is a natural substance and has been increasingly in the cosmetic industry because of its antioxidant, anti-inflammatory and despigmenting properties. The aim of this systematic review was to analyze the potential of resveratrol in promoting skin rejuvenation. Medline and Embase were searched for studies that tested topical formulation with resveratrol in humans and measured the efficacy in skin rejuvenation. Two studies fulfilled the criteria of inclusion. In both studies the authors observed improvement in the global appearance accompanied by improvement in fine lines, shine, firmless, redness and pigmentation. Despite both studies showed the benefits of topical resveratrol, none of them used the substance alone.

Keywords: Resveratrol. Skin Aging. Rejuvenation. Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo composta por duas camadas principais: epiderme e derme, além dos anexos cutâneos (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014). Uma das preocupações dermatológicas e cosméticas mais comuns é o seu envelhecimento, um processo natural e complexo influenciado por dois mecanismos: envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco, principalmente acelerado pelo fotoenvelhecimento (MICHALAK et al., 2021).

O envelhecimento intrínseco é cronológico e resulta do acúmulo de dano celular. Este é acompanhado da diminuição de importantes constituintes da matriz extracelular da derme (colágeno, elastina, glicosaminoglicanas, entre outros), aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, associada à diminuição da capacidade de reparo celular (FARAGE et al., 2008; FARAGE et al., 2013; SHIN et al., 2019). Tais condições levam à diminuição da espessura da epiderme, perda da junção derme-epiderme e diminuição da sustentação do tecido (BERGFELD, 1997).

Já o processo de envelhecimento extrínseco é variável, controlável e inclui exposição à radiação ultravioleta, poluição, nicotina, movimento muscular repetitivo e estilo de vida associado à má alimentação, sono e estado de saúde em geral. À medida que a pele envelhece, esse processo também pode ser acompanhado por uma diminuição gradual do número de melanócitos que, no entanto, possui uma atividade melanogênica aumentada irregularmente, resultando em uma mistura desigual de hipo e hiperpigmentação (BOO, 2019).

A nível celular, com a idade, observa-se um acúmulo de células senescentes na pele. O papel primário das células senescentes é benéfico, respondendo aos eventos de cicatrização e prevenindo o desenvolvimento de lesões neoplásicas. O grande problema das células senescentes é que estas param de se proliferar, mas permanecem metabolicamente ativas secretando fatores conhecidos como fenótipo secretor associado à senescência (SASP), fatores estes que contribuem para induzir senescência nas células normais vizinhas (HERNANDEZ-SEGURA; NEHME; DEMARIA, 2018).

Visualmente, o processo de envelhecimento isolado ou combinado leva ao aparecimento de diversas alterações estéticas associadas à firmeza, sustentação, pigmentação e desidratação, podendo se observar o desenvolvimentos de ríides faciais finas, fragilidade, perda de elasticidade e discromias (MAJEED et al., 2020).

Devido a importância da função cutânea, recentemente muita atenção foi concentrada na identificação de substâncias ativas que poderiam levar ao desenvolvimento de produtos que

promovam melhora nas alterações estéticas cutâneas associadas ao envelhecimento (WEN et al., 2020). Esta busca visa principalmente o uso de ingredientes naturais que, em comparação com produtos químicos sintéticos, são geralmente considerados mais baratos e mais amplamente disponíveis (RIBEIRO et al., 2015). Entre os ingredientes naturais, o resveratrol (3,4',5-tri-hidroxi-trans-estilbeno), vem sendo bastante utilizado na indústria cosmética por apresentar um amplo espectro de atividade biológica, tais como oxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antienvhecimento e UV, melhorando as funções e aparência cutânea (WEN et al., 2020).

Resveratrol já teve sua ação clareadora demonstrada *in vitro*, através da capacidade de modular a atividade da tirosina quinase, enzima pertencente às oxirredutases, capazes de catalisar a oxidação da tirosina em L-DOPA (L-3-4-di-hidroxifenilalanina) e, após, em L-dopaquinona, etapas estas que fazem parte do processo de melanogênese (RATZ-ŁYKO & ARCT, 2019). Além disso, seus derivados de hidroxila como o oxiresveratrol também mostraram efeitos inibitórios potentes na atividade da tirosinase (ZIMMERMANN FRANCO et al., 2012).

Um estudo mostrou também que a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), devido a fatores internos, como produtos do metabolismo da atividade mitocondrial e, externos como radiação UV pode induzir danos oxidativos, inflamação e distúrbios relacionados a idade. O resveratrol, no entanto, pode atuar como um antioxidante, modulando as funções celulares na transdução de sinal e expressão gênica. Um estudo demonstrou que este mecanismo ocorre via Nrf2/elementos de resposta antioxidante (ARE), onde a molécula é capaz de dissociar esta ligação regulando positivamente a transcrição de enzimas antioxidantes (BOO, 2019). Em função do potencial clareador, antioxidante e antiinflamatório, atualmente encontra-se uma grande variedade de cosméticos que contém resveratrol em sua fórmula e que prometem melhorar as alterações estéticas associadas ao envelhecimento cutâneo. Dessa forma, buscou-se o compilado de resultados que relacionem a aplicação tópica de formulações contendo resveratrol e o efeito rejuvenescedor da pele.

MATERIAIS E MÉTODOS

Fontes de dados e estratégia de busca

A pesquisa foi conduzida para selecionar estudos desenvolvidos em humanos com sinal de envelhecimento cutâneo (flacidez, presença de rugas, manchas, diminuição da luminosidade da pele, entre outras) e que realizaram a aplicação tópica de resveratrol como intervenção para

o rejuvenescimento cutâneo. A revisão sistemática da literatura foi realizada em bases de dados eletrônicas como MEDLINE e EMBASE em junho de 2020. A seleção dos descritores foi baseada na pergunta de pesquisa utilizando a estratégia PICO onde P - população; I - intervenção; C - controle; O - desfecho. Foram excluídos os artigos que trabalharam com substâncias análogas ao resveratrol, que não o utilizavam na formulação tópica, estudos *in vitro* ou em animais, estudos que não possuíam envelhecimento cutâneo como foco de intervenção e artigos de revisão.

Para busca na MEDLINE os seguintes descritores, em língua inglesa, para a população, foram considerados: “skin aging”, “melanosis” e “hyperpigmentation”. Para os descritores da intervenção utilizamos “Resveratrol” e, por fim, para os descritores de desfecho, foram utilizados termos livres como “rejuvenation”, “skin rejuvenation” e “skin brightening”. Os mesmos descritores foram usados na plataforma EMBASE.

Extração dos dados e avaliação de qualidade

A lista de títulos e resumos resultantes da busca foi validada por dois investigadores independentes VL e HS. Discordâncias nesta etapa foram resolvidas por um terceiro avaliador, RV. Os estudos incluídos nos critérios de elegibilidade foram selecionados para serem lidos na íntegra. A qualidade dos artigos foi realizada utilizando-se a escala de Cochrane adaptada para os estudos incluídos.

Para inclusão dos artigos, a primeira informação observada foi a utilização do resveratrol tópico como forma de tratamento para alteração estética de rejuvenescimento. Nós utilizamos um formulário padronizado para extrair os dados dos artigos, que incluíam os seguintes critérios: desenho do estudo, substância utilizada, forma de apresentação do cosmético, alteração estética avaliada, tamanho da amostra, número de sessões e locais de aplicação.

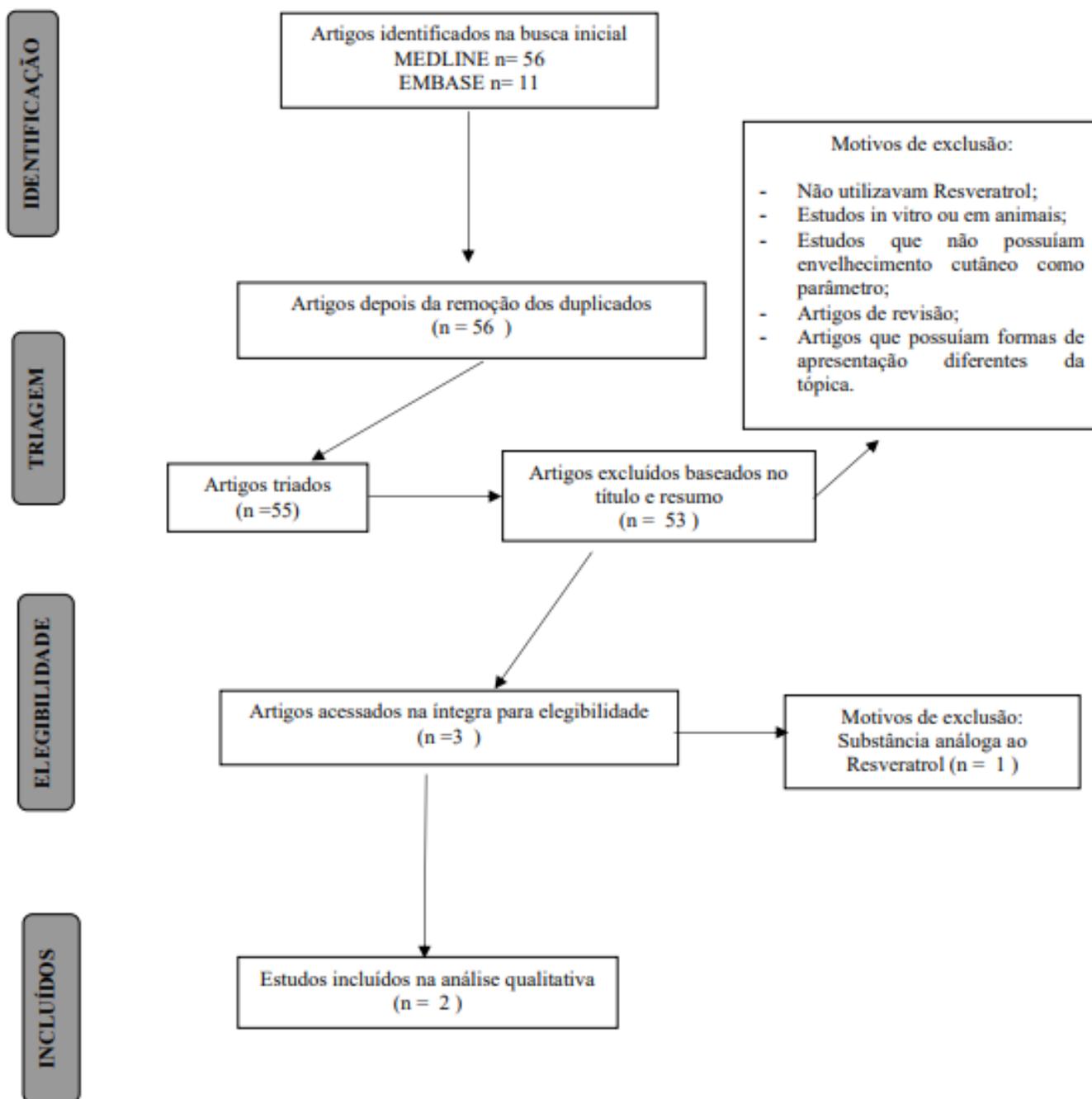
RESULTADOS

Resultados da busca

Através do procedimento de busca, realizado em junho de 2020, foram identificados, inicialmente, 66 artigos potencialmente elegíveis para a inclusão nesta revisão. Em seguida, uma análise inicial foi realizada com base nos títulos e nos resumos das publicações e todos aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão foram descartados. Ao final, 2 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão: FARRIS et al. (2014, 2016) (Figura 1).

Em Janeiro de 2021 a busca foi atualizada mas nenhum trabalho novo foi incluído no estudo.

Figura 1. Fluxograma PRISMA resumando os estudos identificados durante a busca na literatura e análise dos resumos.



Na Tabela 1 estão apresentadas algumas características gerais em relação aos estudos selecionados para a análise. Ambos foram publicados na revista *Journal of Drugs in Dermatology* nos anos 2014 e 2016.

Resultados dos estudos

Ambos estudos utilizaram como intervenção a aplicação de formulações tópicas onde um dos ativos era resveratrol, substância foco desta revisão. O artigo 1 utilizou a combinação de resveratrol, baicalina e vitamina E, enquanto o artigo 2 utilizou uma formulação contendo retinol, niacinamida, hexilresorcinol, além de resveratrol. Nos dois estudos as participantes eram mulheres, na faixa entre 35 a 65 anos, que apresentavam alteração estética associada ao processo de envelhecimento cutâneo, conforme descrito na tabela 1.

Nos trabalhos, as alterações estéticas associadas ao rejuvenescimento de cada paciente foram avaliadas em diferentes encontros. As alterações avaliadas, bem como os resultados satisfatórios observados em semanas estão apresentados na tabela 2. É importante destacar, que a maior diferença foi observada na melhora da aparência geral. Segundo Farris e colaboradores (2016), na semana 4 já foi possível observar melhora significativa na aparência geral, enquanto Farris e colaboradores (2014), o resultado significativo foi relatado na semana 8.

Em ambos artigos foi utilizado um comparativo antes e durante a utilização do produto, onde foi elaborado um questionário em escala de 4 pontos (FARRIS et al., 2014) e escala de 10 pontos (FARRIS et al., 2016). O estudo 1 apresentou melhor detalhamento em relação à metodologia utilizada e orientação das participantes. Neste estudo, a aplicação do produto foi realizada no período da noite e a cada encontro, antes da análise visual, a maquiagem era removida e as participantes permaneciam por até 15 minutos em um ambiente com controle de temperatura e umidade para manutenção das mesmas condições nos diferentes dias. Ainda, nos dois estudos foi realizado registro fotográfico em cada encontro.

Um dos parâmetros analisados pelos autores foi referente à sensibilidade ao produto. No estudo 2 os participantes relataram menor tolerância, inclusive alguns apresentando uma dermatite retinoide leve. Já no estudo 1, os resultados de tolerabilidade foram positivos tanto para os pesquisadores quanto para os participantes.

Tabela 1. Ficha de avaliação de elegibilidade. Leitura completa dos artigos. Fonte: As Autoras, 2021.

Número dos Artigos	Autor, ANO	Delineamento	Formulação utilizada	Forma de apresentação	Alterações estéticas avaliadas	Tamanho da amostra	Sexo	Faixa etária das participantes	Tempo de Intervenção	Técnica de aplicação	Melhora global	Expressão gênica
1	Farris, 2014	Transversal	Resveratrol; Vitamina E; Baicalin.	Não informado	Linhas finas; Rugas; Firmeza; Elasticidade; Tônus; Densidade tátil; Radiância; Rugas táteis; Aparência geral; Hiperpigmentação; Flacidez	55	Feminino	40 à 50 anos	12 semanas	Face e pescoço antes de dormir	Semana 8: 3,0% Semana 12: 6,2%	COL1A1, COL3A1, PRKAA1, SOD, VEGFA e HO-1
2	Farris, 2016	Transversal	Retinol; Niacinamida; Hexylresorcinol; Resveratrol.	Serum/hidratante	Hiperpigmentação; Linhas finas; Aparência; Luminosidade; Clareza; Suavidade da pele; Tônus; Rugas	25	Feminino	35 à 65 anos	10 semanas	Toda face, evitando pescoço e olhos (manhã e noite)	Média: 5.30 +- 0.90 Semana 10: 4.43 +- 0.84	Não realizada

Tabela 2. Comparação entre os parâmetros analisados em ambos os artigos.

Alterações cutâneas estéticas	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 10
<i>Linhas finas</i>					
Farris 2014		X	x	x	x
Farris, 2016	X	x	x	x	x
<i>Brilho</i>					
Farris, 2014		X	x	x	x
Farris, 2016	X	x	x	x	x
<i>Rugas</i>					
Farris, 2014		X	x	x	x
Farris, 2016			X	x	x
<i>Firmeza</i>					
Farris, 2014		X	x	x	x
Farris, 2016			X	x	x
<i>Hiperpigmentação</i>					
Farris, 2014		X	x	x	x
Farris, 2016		X	x	x	x
<i>Aparência geral</i>					
Farris, 2014				X	x
Farris, 2016		X	x	x	x

X - Melhora na aparência da alteração estética avaliada com significância estatística.

x - Melhora na alteração estética avaliada.

Além disso, também destacamos que no estudo 2 foi avaliada a expressão gênica de genes relacionados a atividade antioxidante, produção de colágeno e a angiogênese. Foi observado aumento na expressão do gene HO-1 sendo as substâncias aplicadas correlacionadas com importante ação antioxidante. Este gene está envolvido na ativação da via Nrf2, que promove aumento de antioxidantes endógenos (KIM et al., 2019). Em relação ao gene VEGFA, relacionado ao processo de angiogênese, foi observada diminuição na expressão o que implicou na redução de eritema relatada pelas participantes do estudo. Nesta mesma análise, foi possível observar um aumento no gene

alfa 1 do colágeno tipo III, o que reforçou a melhora clínica da elasticidade. Os demais genes analisados neste estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Ainda, este mesmo estudo realizou análises utilizando a tecnologia do ultrassom, observando aumento na espessura da pele, fator considerado responsável por ter diminuído as linhas finas e densidade tátil.

Por fim, segundo a escala de Cochrane, o viés de randomização da amostra e de cegamento dos resultados foi considerado elevado, já que a maneira de randomização da amostra não foi informada e não é possível realizar cegamento para este tipo de estudo. Porém, foi constatado boa qualidade na análise dos resultados frente a utilização de escala padronizada e objetiva para melhora nas alterações cutâneas.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados na presente revisão sistemática apontou melhora na aparência das alterações cutâneas associadas ao envelhecimento já nas primeiras semanas de uso das formulações contendo resveratrol. A principal diferença em relação ao tempo de resultado observado foi na aparência geral, onde no estudo em que a formulação continha retinol, o resultado significativo foi alcançado nas duas primeiras semanas de uso. Entretanto, cabe ressaltar que esta mesma substância se mostrou mais agressiva na pele das participantes, sugerindo um maior cuidado por parte dos usuários quando da sua utilização.

Os achados em relação à melhora cutânea possuem grande relação com o mecanismo de ação das substâncias utilizadas, em especial o resveratrol que já teve seu potencial antidespigmentante, antiglicante, antioxidante e antiinflamatório (GALINIAK; AEBISHER; BARTUSIK-AEBISHER, 2019).

Em relação a ação despigmentante, os efeitos podem ser explicados pois o resveratrol, assim como o hexylresorcinol, atuam modulando a atividade da tirosina quinase, enzima pertencente às oxirredutases, capaz de catalisar a oxidação da tirosina em L-DOPA (L-3-4-di-hidroxifenilalanina) e, após, em L-dopaquinona, substância que faz parte do processo de melanogênese (GARCIA-JIMENEZ et al., 2017; RATZ-ŁYKO & ARCT, 2019).

Outro efeito satisfatório em relação a melhora da aparência cutânea pode ser atribuído tanto ao resveratrol como a vitamina E e a baicalina. Estas substâncias possuem

atividade antioxidante sendo capazes de neutralizar os radicais livres responsáveis pela oxidação das células, que levam ao envelhecimento precoce. Os antioxidantes podem retardar a oxidação, promovendo proteção das células sadias contra a atuação oxidante dos radicais livres (LIMA; SANTANA; MOREIRA, 2018).

A niacinamida também foi uma substância utilizada em um dos estudos pela sua capacidade de melhorar a aparência da pele, textura, manchas avermelhadas, combater a hiperpigmentação e aprimorar a função de barreira da pele. Ela também é capaz de reduzir as linhas finas e rugas, além de melhorar a elasticidade (BISSET; OBLONG; BERGE, 2005), ou seja, fatores que foram usados como parâmetros nos estudos.

O efeito antioxidante foi claramente demonstrado por um dos artigos selecionados. Farris e colaboradores (2014), através da avaliação da expressão gênica, demonstraram aumento na expressão do gene HO-1 que acredita-se estar fortemente associada como ativador da via do Nrf2, regulador endógeno de antioxidantes. Os autores, também observaram diminuição na ativação do VEGFA, que está relacionado com o processo de angiogênese, o que justifica a diminuição da vermelhidão como um efeito satisfatório associado ao uso da formulação.

Outro ponto a destacar foi o cuidado em relação a utilização dos produtos no turno da noite. Tal recomendação justifica-se pelo fato de o resveratrol possuir duas formas isoméricas, sendo a forma *cis* mais estável e ativa, porém sofre isomerização quando exposta à luz ultravioleta (LIN & CHEN, 2001). Além disso, existe uma relação do resveratrol possuir melhor funcionamento nesse período, pois teriam seus efeitos intensificados pelo próprio ritmo circadiano.

O Núcleo superquiasmico (SCN), sistema endógeno que controla os ritmos circadianos está altamente envolvido na regulação da via Nrf2, responsável pela transcrição de antioxidantes endógenos (SANDU et al., 2012). Desta forma, a literatura aponta que o resveratrol é capaz de aumentar essa atividade transcricional, atenuando efetivamente o estresse oxidativo (UNGVARI et al., 2010).

A avaliação do gene HO-1 também foi um fator importante para a comprovação da atividade antioxidante da substância, já que, segundo Jahan (2021) ele é responsável pela ativação da via Nrf2. Além disso, a presença de radicais livres é responsável pela ativação de VEGFA, gene responsável pela angiogênese (KHATRI et al., 2004). No entanto, os autores obtiveram resultados que condiziam com a redução desse gene, logo, além de se confirmar a redução de estresse oxidativo, pode-se também observar a

diminuição de vermelhidão nas pacientes do estudo.

Apesar do resveratrol ser uma substância já bastante utilizada em produtos estéticos, e comercialmente explorada, é escasso o número de estudos científicos comprovando a eficácia clínica da substância em alterações estéticas em humanos. O baixo número de artigos sobre o assunto pode ser considerado uma das limitações do estudo. Outro aspecto para salientar é que em nenhum dos estudos foi utilizado apenas o resveratrol como substância nas formulações tópicas. Desta forma não é possível estabelecer quais efeitos na melhora cutânea estão associados ao resveratrol propriamente. Embora os dois artigos tenham o mesmo autor, a forma de expressar os resultados foi diferente, sendo utilizado percentual em uma publicação e pontuação em outra, o que não possibilitou a realização de uma meta análise para comparação estatística dos resultados.

Por fim, a presente revisão possibilitou a observação de que o uso de resveratrol pode ser eficaz para o rejuvenescimento facial, apresentando benefícios variados como antioxidante, clareador e antiinflamatório. No entanto, nenhum estudo demonstrou se este efeito é proporcionado exclusivamente pelo resveratrol ou, se é um efeito sinérgico por terem utilizado outras substâncias nas formulações. Sendo assim, devido a baixa disponibilidade de evidência científica em relação a aplicação tópica de resveratrol em humanos, sugere-se que novos estudos sejam realizados utilizando os mesmos parâmetros de avaliação e a mesma estratégia quantitativa para que o emprego correto dessa substância de tratamento seja compreendido e reproduzido, promovendo um método baseado na evidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARDA O, GÖKSÜGÜR N, TÜZÜN Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin. dermatol* 32(1): 3-13, 2014
2. BERGFELD WF. The aging skin. *Int J Fertil Womens Med* 42(2): 57-66, 1997.
3. BISSET D, OBLONG J, BERGE C. Niacinamide : A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31(7): 860-865, 2005.
4. BOO, YC. Human skin lightening efficacy of Resveratrol and its analogs: From in vitro studies to cosmetic applications. *Antioxidants (Basel)* 8: 332, 2019.
5. FARAGE MA, MILLER KW, ELSNER P, MAIBACH HI. Intrinsic and extrinsic

- factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci* 30(2): 87-95, 2008.
6. FARAGE MA, MILLER KW, ELSNER P, MAIBACH HI. Characteristics of the aging skin. *Adv. wound care* 2(1): 5-10, 2013.
 7. FARRIS P, YATSKAYER M, CHEN N, KROL Y, OREJASO C. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. *J. drugs Dermatol* 13(12): 1467-1472, 2014.
 8. FARRIS P, ZEICHNER J, BERSON M. Efficacy and tolerability of a skin brightening/anti-aging cosmeceutical containing retinol 0.5%, niacinamide, hexylresorcinol, and resveratrol. *J Drugs Dermatol* 15(7): 863-868, 2016.
 9. GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK-AEBISHER D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol* 66(1): 13-21, 2019.
 10. GARCIA-JIMENEZ A, TERUEL-PUCHE J, GARCIA-RUIZ P, SAURA-SANMARTIN A, BERNA J, GARCIA-CANOVAS F, RODRIGUEZ-LOPEZ J. Structural and kinetic considerations on the catalysis of deoxyarbutin by tyrosinase. *PLoS One* 12(11): e0187845.
 11. HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol* 28(6): 436-453, 2018.
 12. JAHAN N, CHOWDHURY A, LI T, WEI F, WANG S. Neferine improves oxidative stress and apoptosis in benign prostate hyperplasia via Nrf2-ARE pathway. *Redox rep* 26(1): 1-9, 2021.
 13. KHATRI J, JOHNSON C, MAGID R, LESSNER S, LAUDE K, DIKALOV S, HARRISON D, SUNG H, RONG T, FALIS Z. Vascular Oxidant Stress Enhances Progression and Angiogenesis of Experimental Atheroma. *Circulation* 109(4): 520-525, 2004.
 14. KIM J, OH J, AVERILLA JN, KIM H, KIM J, KIM J. Grape Peel Extract and Resveratrol Inhibit Wrinkle Formation in Mice Model Through Activation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *J. food sci* 84(6): 1600-1608, 2019.
 15. LIMA A, SANTANA ECJ, MOREIRA JAR. Atuação da vinhoterapia no retardo do envelhecimento cutâneo: Revisão da Literatura. *Rev Cient FHO* 6(2): 1-8, 2018.
 16. LIN CH; CHEN YH. On-line identification of trans- and cis-resveratrol by nonaqueous capillary electrophoresis/fluorescence spectroscopy at 77 K. *Electrophoresis* 22(12): 2574-2579, 2001.

17. MAJEED M, MAJEED S, JAIN R, MUNDKUR L, RAJALAKSHMI HR, LAD PS, NEUPANE P. An open-label single-arm, monocentric study assessing the efficacy and safety of natural Pterostilbene (*Pterocarpus marsupium*) for skin brightening and antiaging effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 13: 105-116, 2020.
18. RATZ-ŁYKO A, ARCT J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther* 21(2): 84-90, 2019.
19. RIBEIRO AS, ESTANQUEIRO M, OLIVEIRA MB, LOBO JMS. Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products. *Cosmet* 22(2): 48-65, 2015.
20. SANDU C, DUMAS M, MALAN A, SAMBAKHE D, MARTEAU C, NIZARD C, SCHNEBERT C, PERRIER E, CHALLET E, PÉVET P, FELDER-SCHMITTBUHL MP. Human skin keratinocytes, melanocytes, and fibroblasts contain distinct circadian clock machineries. *Cell Mol Life Sci* 69(19): 3329-3339, 2012.
21. SHIN JW, KWON SH, CHOI JY, NA JI, HUH CH, CHOI HR, PARK KC. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci* 20(9): 2126, 2019.
22. UNGVARI Z, BAGI Z, FEHER A, RECCHIA F, SONNTAG W, PERASON K, CABO R, CSISZAR A. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299(1): H18-24, 2010.
23. WEN S, YANG B, ELIAS P, MAN M. Role of Resveratrol in Regulating Cutaneous Functions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020: 2416837, 2020.
24. ZIMMERMANN D., CARVALHO G., ROCHA P., TEIXEIRA R., SILVA A., RAPOSO N. Inhibitory effects of resveratrol analogs on mushroom tyrosinase activity. *Molecules* 17(10): 11816-11825, 2012.

A influência do método pilates em mulheres no pós-menopausa: revisão de literatura

The influence of the Pilates method on postmenopausal women: literature review

*Ana Gabriela de Sousa Costa¹, Emerson de Lima Canto Júnior¹, Ney Fonseca da Costa Júnior¹, Randerson José de Araújo Sousa¹, Ana Paula Lemos Ribeiro²,
Lígia Amaral Filgueiras³*

¹Universidade do Estado do Pará, Acadêmico (a) de Medicina, Santarém, Pará, Brasil

²Universidade do Estado do Pará, Acadêmica de Fisioterapia, Santarém, Pará, Brasil

³Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

Autor para correspondência: Ana Gabriela de Sousa Costa

Universidade do Estado do Pará

Departamento de Ciências da Saúde

Avenida Plácido de Castro, 1399, Aparecida, CEP 68.040-090

Santarém, Pará, Brasil

Tel: +55 (93) 3512-8000

Email: gabicosta1433@gmail.com

Submetido em 27/12/2021

Aceito em 01/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.37099>

RESUMO

A pós-menopausa é o período que se inicia após um ano da última menstruação e é acompanhada pelos efeitos do hipogonadismo, como problemas de sono, dores articulares e fadiga física e mental. Nesse sentido, o Pilates tem se mostrado um aliado a esse público na manutenção da integridade física, pelo fortalecimento muscular. Com o fito de explorar os demais efeitos do método, objetivou-se identificar a influência na qualidade de vida das mulheres no pós-menopausa. O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura em seis etapas, usando as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed/MEDLINE e ScienceDirect, empregando os descritores: “pilates” e “pós-menopausa” em inglês e português. Incluíram-se estudos em inglês e português, publicados de 2011 a 2020 e excluíram-se outras revisões, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, resumos simples e expandidos, diretrizes e relatos de caso. Selecionaram-se nove artigos. Notou-se a incipiência de estudos voltados para a investigação da associação entre Pilates e Pós-Menopausa, explicitada pela pequena quantidade de pesquisas compiladas e pequenas amostras adotadas. Apesar disso, o Pilates mostrou efetividade em esfera física e cognitiva e efeitos a curto e longo prazo, sendo de fácil adaptação mesmo entre mulheres com limitações de mobilidade. Conclui-se que o Pilates é um bom aliado para a manutenção da autonomia ao longo do pós-menopausa e melhoria da qualidade de vida das mulheres que buscam saúde pelo método.

Palavras-chave: Envelhecimento. Saúde da Mulher. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Postmenopause is the period that begins one year after the last menstruation and is accompanied by the effects of hypogonadism, such as sleep problems, joint pain, and physical and mental fatigue. In this sense Pilates has been shown to be an ally to this public in maintaining physical integrity, through muscle strengthening. To explore the other effects of the method, the objective was to identify the influence on the quality of life of postmenopausal women. The study consisted of an integrative literature review in six steps using the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed/MEDLINE and ScienceDirect databases, using the descriptors: “Pilates” and “Postmenopause” in English and Portuguese. Studies in English and Portuguese published from 2011 to 2020 were included and other reviews, theses, dissertations, course completion papers, simple and expanded abstracts, guidelines and case reports were excluded. 09 articles were selected. The incipience of studies aimed at investigating the association between Pilates and Postmenopause was noted, explained by the small amount of compiled research and small samples adopted. Despite this, Pilates showed effectiveness in the physical and cognitive sphere and effects in the short and long term, being easy to adapt even among women with mobility limitations. It is concluded that Pilates is a good ally for maintaining autonomy throughout the postmenopause and improving the quality of life of women who seek health through the method.

Keywords: Aging. Women’s Health. Quality of Life.

INTRODUÇÃO

No contexto da Primeira Grande Guerra Mundial, o alemão Joseph Pilates desenvolveu uma técnica denominada de contrologia. Tal prática, mais tarde batizada de método Pilates, faz associações entre alguns princípios fundamentais que se relacionam entre si, buscando um equilíbrio entre corpo e mente. O controle sobre a musculatura corporal, a concentração nos exercícios físicos e a precisão nos movimentos respiratórios formam esse conjunto. Joseph, ao realizar estudo e observações sobre os atletas circenses, começou a convidá-los a realizar exercícios no solo a fim de curar suas lesões adquiridas durante as acrobacias (ALENCAR & SILVA, 2020).

Nesse sentido, era afirmado por ele que os atletas iriam alcançar um equilíbrio entre corpo e a mente e que, posteriormente, teriam uma melhora gradual das dores musculares. Concomitantemente, Joseph acreditava que os praticantes poderiam melhorar a sua coordenação relacionada às tarefas do subconsciente (ALENCAR & SILVA, 2020). Assim, o método Pilates disseminou-se e, atualmente, é amplamente exposto nos mais variados meios de comunicação, chegando para diversas faixas etárias, entre as quais estão as mulheres no climatério (BRIGATTO; PUPPO; OLIVEIRA, 2012).

O climatério é definido como uma fase natural da vida da mulher, compreendendo o intervalo entre o período reprodutivo e o não reprodutivo (BRASIL, 2008), durante o qual as mulheres passam por modificações universais, englobando, assim, as esferas psicossocial e física. À vista dessa realidade, elas frequentemente apresentam mudanças relacionadas ao processo de senescência, tais como o adelgaçamento dos tecidos vaginais, pelos pubianos mais escassos, redução de parte do tecido adiposo dos grandes lábios e retração dos pequenos lábios e do clitóris. Em relação aos hormônios, é comum a aparição de instabilidade vasomotora e, como consequência disso, ondas de calor surgem, além de problemas relacionados ao sono e ao ressecamento vaginal (SILVA; ROCHA; CALDEIRA, 2018).

Esse período é evidenciado como uma fase em que a juventude, a vitalidade, a sexualidade e a atratividade podem ser mantidas mediante a promoção de saúde, como estímulo aos exercícios físicos, alimentação saudável, combate ao tabagismo, entre outras, sendo a prática do Pilates uma delas, estando voltada, nessa faixa etária, para o fortalecimento do assoalho pélvico e da tonificação da musculatura corporal (PIVETTA, 2017).

A melhora e o consequente aumento da flexibilidade, por meio de exercícios na

musculatura pélvica, é um dos focos do Pilates em mulheres pós-menopausa. Essa prática trabalha no sentido de recrutar as fibras do tipo 1 e tipo 2, melhorando a contração do músculo diafragma. Dessa forma, tem-se como objetivo um maior controle da respiração para a mulher, auxiliando, também, no controle do fechamento da uretra (BERTOLDI; MEDEIROS; GOULART, 2015).

Este estudo objetivou identificar a influência do método Pilates na qualidade de vida das mulheres no pós-menopausa, sem restringir a investigação aos efeitos para o bem-estar físico, vista a multifatorialidade das consequências do hipogonadismo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, a qual é uma abordagem de grande relevância para a área da saúde, pois é capaz de englobar informações amplas acerca de determinado assunto, por meio da aplicação de metodologias rigorosas que sintetizam, agrupam e discutem os dados de pesquisas reconhecidas (SOUSA et al., 2017).

Nesse sentido, no desenvolvimento do estudo, adotaram-se as fases para uma revisão integrativa propostas por Souza, Silva e Carvalho (2010) e replicadas por Nunes et al. (2020) e Silva et al. (2020), as quais correspondem à seis etapas que preconizam, em ordem cronológica e de forma sumária: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca na literatura; 3) extração dos dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados; 6) apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora foi: “quais os efeitos do Pilates sobre mulheres no pós-menopausa?”. No que tange à abordagem utilizada para a busca na literatura, foram escolhidas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciElo), PubMed/MEDLINE e ScienceDirect e foram empregados os seguintes descritores: “pilates” e “pós-menopausa” em inglês e português, associados como (Pilates AND “Pós-menopausa”) para as Bases de dados BVS e SciElo, e (Pilates AND Postmenopause) para PubMed/MEDLINE e ScienceDirect.

Na seleção da literatura, primeiramente, foi realizada a leitura do título e do resumo dos artigos presentes nas bases de dados a partir da aplicação das estratégias de busca. Em seguida, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão, sendo que, foram considerados artigos completos em inglês e português, publicados no período de 2011 a 2020, enquanto foram excluídas outras revisões, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso,

resumos simples e expandidos, diretrizes e relatos de caso. Após, foi realizada a leitura integral dos artigos selecionados.

Quanto à análise crítica dos estudos selecionados, verificou-se a clareza metodológica e a coerência com os resultados, discussão e conclusão. Em seguida, o conteúdo científico dos artigos foi sintetizado em tabela previamente elaborada, com auxílio do programa Microsoft Excel®, no qual foram compiladas as informações acerca da identificação dos artigos e dos autores, tamanho da amostra, tipo de estudo, abordagem avaliada e desfecho.

RESULTADOS

Foram selecionados 09 artigos, sendo que a sequência metodológica para a coleta se encontra descrita na Figura 1.

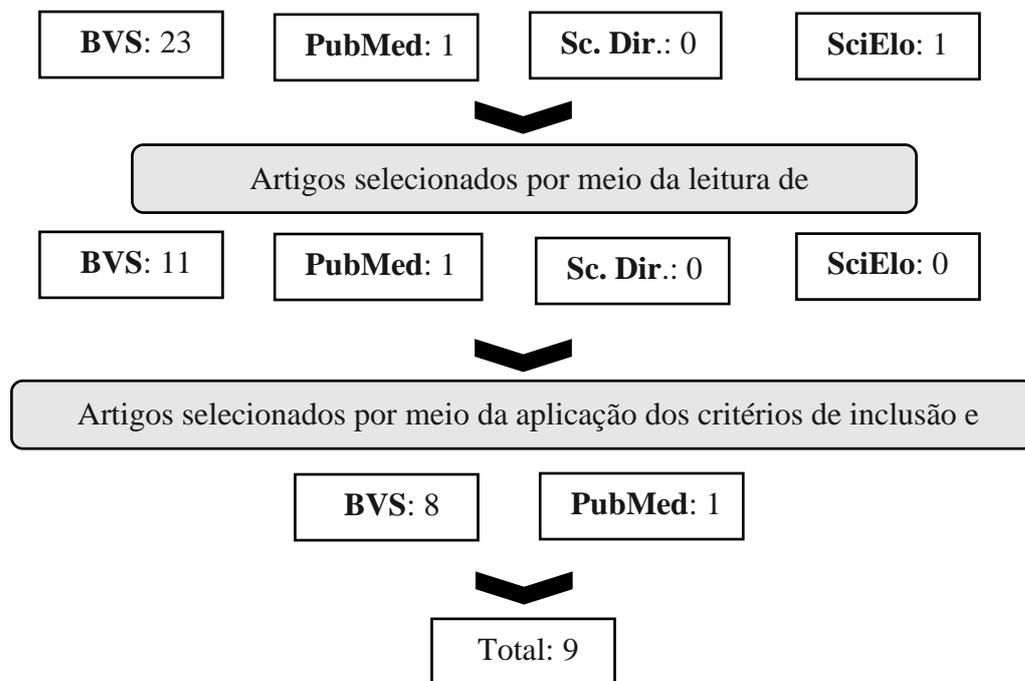


Figura 1. Fluxograma: processo de seleção de artigos. Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Dentre os artigos selecionados, quatro são espanhóis, dois são turcos e um foi realizado na Itália, sendo apenas dois realizados no Brasil. Não foram identificadas publicações sobre a temática nos anos de 2012, 2014 e 2018, e os anos com maior quantidade de publicações foram 2013 e 2015, com dois artigos publicados em cada. O Quadro 1 sintetiza a relação dos artigos selecionados e suas respectivas informações.

Quadro 1. Síntese dos artigos incluídos sobre os efeitos do método pilates em mulheres na pós-menopausa, publicados entre 2011 e 2020, Brasil.

IDENTIFICAÇÃO	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	DESFECHO
<p>Effectiveness of a pilates training program on cognitive and functional abilities in postmenopausal women.</p> <p>Garcia-Garro et al., 2020</p>	110 mulheres \geq 60 anos	Ensaio clínico randomizado	Determinar os efeitos de um programa de exercícios de Pilates no funcionamento cognitivo e físico de mulheres espanholas mais velhas.	Pilates tem o potencial de melhorar as habilidades cognitivas e funcionais entre mulheres espanholas de 60 anos ou mais.
<p>Effects of pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial.</p> <p><u>Aibar-Almazán</u> et al., 2019</p>	110	Ensaio clínico randomizado	Analisar os efeitos de um programa de exercícios baseado no Pilates na qualidade do sono, ansiedade, depressão e fadiga em mulheres espanholas pós-menopáusicas de \geq 60 anos que vivem na comunidade.	Uma intervenção com exercícios de Pilates de 12 semanas tem efeitos benéficos na qualidade do sono, ansiedade, depressão e fadiga.
<p>Pilates mat and body composition of postmenopausal women. Densitometric study.</p> <p>Aguado-Henche; Arriba; Rodríguez-Torres, 2017</p>	37	Ensaio clínico	Quantificar, por meio da Absorptiometria Fotônica Dupla de Raios-X (DXA), as modificações na composição corporal que a prática do Pilates Mat produz em mulheres pós-menopáusicas de vida sedentária.	Os resultados sugerem que a prática do Pilates Mat em mulheres na pós-menopausa melhora a composição corporal.
				<i>Continua...</i>

<p>Short and long-term effects of a six-week clinical Pilates program in addition to physical therapy on postmenopausal women with chronic low back pain: a randomized controlled trial.</p> <p>Cruz-Díaz et al., 2016</p>	<p>101 mulheres com dor lombar crônica</p>	<p>Ensaio clínico randomizado simples-cego</p>	<p>Para determinar a eficácia de curto e longo prazo da aplicação de Pilates Clínico em adição à fisioterapia versus um tratamento de fisioterapia sozinho em uma população de mulheres na pós-menopausa com dor lombar crônica.</p>	<p>Os resultados sugerem que o uso de Pilates Clínico, além da fisioterapia, oferece melhores resultados no controle da dor e no estado funcional de mulheres na pós-menopausa.</p>
<p>Effects of a pilates exercise program on muscle strength, postural control and body composition: results from a pilot study in a group of post-menopausal women.</p> <p>Bergamin et al., 2015</p>	<p>25 mulheres de 59-66 anos</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Investigar os efeitos do treinamento de exercício supervisionado de Pilates sobre a função física</p>	<p>O Pilates foi eficaz em aumentar a força da parte superior e inferior do corpo e dos músculos abdominais.</p>
<p>The effects of clinical pilates exercises on bone mineral density, physical performance and quality of life of women with postmenopausal osteoporosis.</p> <p>Angin; Erden; Can, 2015</p>	<p>41</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Investigar os efeitos dos exercícios clínicos de Pilates na densidade mineral óssea, desempenho físico e qualidade de vida na osteoporose pós-menopausa.</p>	<p>Os exercícios de Pilates são eficazes para aumentar a densidade mineral óssea, qualidade de vida e benéfico para o alívio da dor.</p>
				<p><i>Continua...</i></p>

<p>Effects of pilates exercises on pain, functional status and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis.</p> <p>Küçükçakir; Altan; Korkmaz, 2013</p>	<p>70 mulheres de 45-65 anos</p>	<p>Ensaio clínico randomizado simples-cego</p>	<p>Avaliar os efeitos do programa de exercícios Pilates sobre a dor, o estado funcional e a qualidade de vida em mulheres com osteoporose pós-menopausa.</p>	<p>Os exercícios de Pilates podem ser uma alternativa segura e eficaz de tratamento para a qualidade de vida em pacientes com osteoporose pós-menopausa.</p>
<p>Efeitos de um programa de pilates sobre o equilíbrio de suas praticantes no período pós-menopausa /Effects of a program of pilates on the balance of women practicing pilates in the post-menopause</p> <p>Souza et al., 2013</p>	<p>15 mulheres de 58-60 anos</p>	<p>Pré-experimental</p>	<p>Avaliar os efeitos de um programa do método Pilates sobre o equilíbrio de mulheres pós-menopausa, com idades entre 58 a 60 anos praticantes de Pilates.</p>	<p>Participantes apresentaram menor déficit de equilíbrio do que no pré-teste.</p>
<p>Impact of a 12-month exercise program on the temporal parameters of the foot rollover during walking in postmenopausal women.</p> <p>Monteiro et al., 2011</p>	<p>121</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Determinar o impacto de um programa de exercícios de 12 meses nas características temporais do rolamento do pé durante a caminhada.</p>	<p>O programa de exercícios é eficaz para melhorar o padrão de marcha em mulheres na pós-menopausa que aderem, e o tempo tem o efeito principal.</p>

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

DISCUSSÃO

Pilates e Habilidades Cognitivas

A expansão do envelhecimento populacional exige a ampliação de estudos e pesquisas que analisem as alterações fisiológicas do corpo humano nesse período e o impacto de atividades físicas (CARRASCO-POYATOS et al., 2019). Quando o assunto é pós-menopausa, a compreensão dos aspectos psicossociais e funcionais são essenciais para o bem-estar das mulheres, tal como a cognição. Recentemente, a criação de programas baseados na exploração do aspecto mente-corpo tem sido promovida como crucial na prevenção do declínio cognitivo entre mulheres mais velhas, a exemplo da exploração do método Pilates, que une força, equilíbrio e flexibilidade, com foco na ativação muscular, estabilização lombo-pélvica e conexão corpo e mente (GARCIA-GARRO et al., 2020).

O estudo “*Effectiveness of a Pilates Training Program on Cognitive and Functional Abilities in Postmenopausal Women*”, de García-Garro et al. (2020), propôs a intervenção do Pilates durante 12 semanas, a fim de avaliar o funcionamento cognitivo e físico das mulheres no envelhecimento. Os resultados demonstraram a melhoria da fluência verbal, da função executiva e da força da parte inferior do corpo. Por conseguinte, a flexibilidade funcional também apresentou certa ampliação da qualidade. No entanto, os resultados foram insignificantes em comparação ao período pós-intervenção. Observou-se que os métodos utilizados no exercício estão associados ao aumento no volume hipocampal e estimulação dos lobos frontais (GARCÍA-GARRO et al., 2020).

Em face à deterioração da função cognitiva durante o climatério e em todo o período de envelhecimento, nota-se que a atividade corpórea é essencial na prevenção ou retardamento de doenças do sistema cognitivo, como a demência. Dessa forma, a intensificação de atividades que buscam a valorização da coordenação motora e do ritmo respiratório, bem como mente e corpo, são essenciais na busca da melhoria da qualidade de vida no período de modificação intensa da fisiologia corporal (GARCIA-GARRO et al., 2020).

Pilates e Funcionalidade Física

Outro aspecto essencial diz respeito às modificações estruturais no processo de envelhecimento. Com a pós-menopausa, a desregulação hormonal promove uma deterioração da microarquitetura óssea, com perdas trabeculares, fragilizando a funcionalidade óssea e

elevando o risco de doenças da arquitetura esquelética, como a osteoporose (FERNANDES et al., 2015). Dessa forma, estudos sugerem que a prática regular e controlada de Pilates possa auxiliar na manutenção da composição óssea, melhoria do equilíbrio postural e diminuição das chances de quedas, fundamentais para grupos sedentários em pós-menopausa (ANGIN; ERDEN; CAN, 2015).

Resultados de análise da composição corporal sob prática de Pilates evidenciaram o aumento da massa muscular a nível de tronco, o que eleva a efetivação de proteção ao sistema esquelético (BERGAMIN et al., 2015). A prática também promove o fortalecimento da musculatura abdominal, principalmente dos músculos retos do abdome, que foram mensurados, em pesquisa de Bergamin et al. (2015), por meio da ressonância magnética, detectando-se a hipertrofia muscular e intensificação da transmissão de força aos ossos trabeculares.

De forma similar, estudo de Aguado-Henche, Arriba e Rodríguez-Torres (2017), analisou que a promoção de um período controlado e supervisionado de treinamento físico de Pilates pode elevar a força muscular geral, assim como a composição corpórea e o equilíbrio motor, o que auxilia na melhoria das atividades diárias. Os resultados sobre a aptidão física de mulheres em pós-menopausa indicam que o Pilates se torna eficaz no aumento da força das partes superiores e inferiores do corpo. Avaliando-se o desempenho em tarefa única e dupla, nota-se a necessidade de uma ampla prática de sessões por Pilates.

Por meio de comparação entre o Pilates realizado em grupo e exercícios em casa, Küçükçakırk, Altan e Korkmaz (2013) identificaram, em estudo com 70 mulheres em pós-menopausa e com osteoporose, que o Pilates apresenta melhores resultados e menor risco de danos aos pacientes mais idosos e com mais limitações físicas, através de não apenas redução das dores secundárias à osteoporose, mas também de melhor qualidade de vida de modo geral.

Sob diferente abordagem, Cruz-Díaz et al. (2016) investigou a influência do método sobre a dor lombar crônica. Em análise com 101 mulheres na pós-menopausa, houve melhora significativa da dor e da funcionalidade entre o grupo em que houve associação do Pilates à fisioterapia. Além da melhora nesses aspectos, a atividade apresenta como vantagem a fácil aplicabilidade em pessoas com cinesiofobia, problemática comumente presente em pacientes com dor crônica, que leva à inatividade. Essa barreira é contornável através do Pilates pela fácil adaptação das atividades em dependência da limitação física, promoção de redução da dor e aumento de funcionalidade.

A inatividade tem como consequência redução da aptidão física através de aumento de gordura e redução da força muscular. Os efeitos disso são aparentes através de padrões de marcha que predispõem a quedas. Monteiro et al. (2011) também encontrou influência do Pilates sobre esse aspecto em mulheres na menopausa, havendo considerável melhora no controle da marcha em detrimento do fortalecimento musculoesquelético.

Outro aspecto alterado pelo envelhecimento é o equilíbrio, influenciado pela redução do controle postural, capacidade sensorial, reposta muscular e massa óssea, resultando em instabilidade e, portanto, predisposição a quedas (REBELATTO et al., 2008). Esse fator também pode ser afetado positivamente por intervenção do Pilates, como demonstrado por Souza et al. (2013), em pesquisa que identificou melhora do equilíbrio através do Pilates em comparação ao período pré-teste em mulheres na pós-menopausa sem comorbidades osteomusculares.

A eficiência do método no equilíbrio, possivelmente, reside sobre os estímulos neuromusculares, com aumento da força muscular, estímulo à propriocepção e aumento da densidade óssea, reduzindo o risco de fraturas entre esse público (SOUZA et al., 2013). Ressalta-se, porém, que o estudo de Souza et al. (2013) apresenta limitações, como a pequena amostra (n=15) e curta duração das atividades de Pilates (3 meses).

É válido pontuar que o processo de redução da densidade mineral óssea (DMO) dificulta a eficácia dos exercícios corporais sobre os níveis de DMO. Entretanto, a manutenção de um padrão de vida com práticas constantes de exercícios que priorizem a qualidade do equilíbrio melhora a estabilidade corporal, levando à recuperação de atividades funcionais, mas que devem ser adequadas em protocolos, para evitar demais danos à saúde (ALADRO-GONZALVO et al., 2012).

Pilates e qualidade do sono

Durante o processo de climatério, e por todo o período de envelhecimento, tem-se o prejuízo da qualidade de sono. A dificuldade em adaptação da saúde do sono, assim como o descontrole do sono e vigília, tem sido relatada dentre o conjunto de alterações perceptíveis no envelhecimento. Em estudo realizado por Aibar-Almazán ao longo de 12 semanas buscou-se avaliar o efeito da prática de Pilates na qualidade do sono, bem como na amenização da ansiedade e de episódios de depressão em mulheres idosas em pós-menopausa (AIBAR-ALMAZÁN et al., 2019).

Os resultados demonstram a melhoria na qualidade do sono, bem como nos aspectos

que influenciam no desenvolvimento de patologias como ansiedade e depressão, a exemplo da diminuição da fadiga (AIBAR-ALMAZÁN et al., 2019). A importância para esta população fica evidente no elevado risco de prejuízo na qualidade de sono para mulheres em pós-menopausa quando em ausência de práticas de exercícios que fomentem a saúde mental e física (MOUDI et al., 2018).

Reafirmando os resultados anteriores, em pesquisa realizada em Caxias do Sul, Brasil, ao longo de 16 semanas de prática de Mat Pilates e com 61 mulheres na pós-menopausa, identificaram-se melhorias na qualidade do sono das praticantes em comparação ao grupo controle, assim como redução do uso de remédios para dormir entre esse grupo (CURI et al., 2018).

CONCLUSÃO

Notou-se a escassez de pesquisas voltadas para a investigação da associação entre Pilates e pós-menopausa, explicitada pela pequena quantidade de pesquisas compiladas, mesmo com um recorte temporal de 10 anos e seleção de estudos em inglês e português. Além disso, a adoção de pequenas amostras, como realizada pela maioria, limita a possibilidade de generalização dos dados em nível mais amplo que o local.

Os resultados demonstraram a extensa aplicabilidade do método Pilates por sua efetividade em múltiplas esferas, tanto física, quanto cognitiva, efeitos a curto e longo prazo e fácil adaptação mesmo entre mulheres com limitações de mobilidade, mostrando-se como um aliado para a manutenção da autonomia ao longo do pós-menopausa.

Ressalta-se, porém, que por ser um campo pouco explorado e o método estar em processo de disseminação, certamente há muitas possibilidades para que novos estudos possam denotar diversos benefícios do Pilates entre essa parcela e permitir aos profissionais a expansão do conhecimento e de sua aplicabilidade técnica, para a melhoria da qualidade de vida das mulheres que buscam saúde pelo método.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUADO-HENCHE S, ARRIBA CC, RODRÍGUEZ-TORRES R. Pilates mat y composición corporal de mujeres posmenopáusicas. Estudio densitométrico. *Rev. int. med. cienc. act. fis. deporte* 17(67): 493-505, 2017.

2. AIBAR-ALMAZÁN A, HITTA-CONTRERAS F, CRUZ-DÍAZ D, DE LA TORRE-CRUZ M, JIMÉNEZ-GARCÍA JD, MARTÍNEZ-AMAT A. Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas* 124: 62-67, 2019.
3. ALADRO-GONZALVO AR, MACHADO-DÍAZ M, MONCADA-JIMÉNEZ J, HERNÁNDEZ-ELIZONDO J, ARAYA-VARGAS G. O efeito dos exercícios de Pilates na composição corporal: uma revisão sistemática. *J. bodyw. mov. ther* 16(1): 109-114, 2012.
4. ALENCAR MS, SILVA ES. A Influência do Método Pilates em Mulheres na Fase do Climatério. *Revista Cathedral* 2(1): 1-13, 2020.
5. ANGIN E, ERDEN Z, CAN F. The effects of clinical pilates exercises on bone mineral density, physical performance and quality of life of women with postmenopausal osteoporosis. *J. back musculoskelet. rehabil* 28(4): 849-58, 2015.
6. BERGAMIN M, GOBBO S, BULLO V, ZANOTTO T, VENDRAMIN B, DUREGON F, CUGUSI L, CAMOZZI V, ZACCARIA M, NEUNHAEUSERER D, ERMOLAO A. Effects of a Pilates exercise program on muscle strength, postural control and body composition: results from a pilot study in a group of post-menopausal women. *Age (Dordr)* 37(6): 118, 2015.
7. BERTOLDI JT, MEDEIROS AM, GOULART SO. A influência do método pilates na musculatura do assoalho pélvico em mulheres no climatério: estudo de caso. *Rev Depart de Educ Fis e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Unisc* 16(4): 255-260, 2015.
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
9. BRIGATTO RC, PUPPO K, OLIVEIRA NRC. Método pilates: benefícios ou modismo? *Rev. Corpoconsciência* 16(1): 45-58, 2012.
10. CARRASCO-POYATOS M, RUBIO-ARIAS JA, BALLESTA-GARCÍA I, RAMOS-CAMPO DJ. Pilates vs. muscular training in older women. Effects in functional factors and the cognitive interaction: A randomized controlled trial. *Physiol. behav* 15(201): 157-164, 2019.
11. CRUZ-DÍAZ D, MARTÍNEZ-AMAT A, OSUNA-PÉREZ MC, TORRE-CRUZ MJ, HITTA-CONTRERAS F. Short-and long-term effects of a six-week clinical Pilates

- program in addition to physical therapy on postmenopausal women with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Disabil. Rehabil* 38(13): 1300-1308, 2016.
12. CURI VS, VILAÇA J, HAAS AN, FERNANDES HM. Effects of 16-weeks of Pilates on health perception and sleep quality among elderly women. *Arch. gerontol. geriatr* 74: 118-122, 2018.
 13. FERNANDES TRL, OLIVEIRA JB, LORENCETE TV, AMADEI JL. Fatores associados à osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Semina cienc. biol. saude* 36(1): 93-106, 2015.
 14. GARCÍA-GARRO PA, HITA-CONTRERAS F, MARTÍNEZ-AMAT A, ACHALANDABASO-OCHOA A, JIMÉNEZ-GARCÍA JD, CRUZ-DÍAZ D, AIBAR-ALMAZÁN A. Effectiveness of a pilates training program on cognitive and functional abilities in postmenopausal women. *Int. j. environ. res. public health* 17(10): 3580, 2020.
 15. KÜÇÜKÇAKIR N, ALTAN L, KORKMAZ N. Effects of Pilates exercises on pain, functional status and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis. *J. bodyw. mov. ther* 17(2): 204-211, 2013.
 16. MONTEIRO MA, GABRIEL RE, SOUSA MF, ABRANTES JM, MOREIRA MH. Impact of a 12-month exercise program on the temporal parameters of the foot rollover during walking in postmenopausal women. *Menopause* 18(7): 771-777, 2011.
 17. MOUDI A, DASHTGARD A, SALEHINIYA H, SADAT-KATEBI M, REZA-RAZMARA M., JANI MR. The relationship between health-promoting lifestyle and sleep quality in postmenopausal women. *Biomedicine* 8(2): 11, 2018.
 18. NUNES CC, SOUSA RJA, COSTA AGS, FILGUEIRAS LA, ALMEIDA YS. Aspectos socioeconômicos e a coinfeção tuberculose/hiv no brasil: uma revisão da literatura. *Educ, Ci e Saúde* 7(2): 162-179, 2020.
 19. PIVETTA VR. Atenção primária e promoção à saúde da mulher no climatério. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia), Faculdade de Ciências Humanas, Biológicas e da Saúde de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá, Primavera do Leste, Cuiabá, 2017, 29p.
 20. REBELATTO JR, CASTRO AP, SAKO FK, AURICHIO TR. Equilíbrio estático e dinâmico em indivíduos senescentes e o índice de massa corporal. *Fisioter. mov* 21(3): 69-75, 2008.
 21. SILVA IMC, DIAS FER, SOUSA RJA, COSTA AGS, FILGUEIRAS LA, ALMEIDA YS. A importância do autocuidado na hanseníase: uma revisão da literatura. *Educ, Ci e*

- Saúde* 7(2): 180-196, 2020.
22. SILVA VH, ROCHA JSB, CALDEIRA AP. Fatores associados à autopercepção negativa de saúde em mulheres climatéricas. *Ciênc. Saúde Colet* 23(5): 1611-1620, 2018.
23. SOUSA LMM, MARQUES-VIEIRA CMA, SEVERINO SSP, ANTUNES AV. Metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Rev Investig em Enferm* (21): 17-26, 2017.
24. SOUZA DC, LIBERALI R, LPES CR, CRUZ TCF, VIANA HB, NETTO MIA. Efeitos de um Programa de Pilates sobre o equilíbrio de suas praticantes no período pós-menopausa. *Rev Kairós: Gerontol* 16(1): 39-49, 2013.
25. SOUZA MT, SILVA MD, CARVALHO R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* 8(1): 102-106, 2010.

Frequência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos nos anos de 2016 e 2020 em um laboratório privado da cidade de Diamantina (Minas Gerais, Brasil)

Frequency of intestinal parasites in patients seen in 2016 and 2020 in a private laboratory in the city of Diamantina (Minas Gerais, Brazil)

Sâmia Francielle Silva¹, Daniel José Silva Viana¹, Ana Paula Avelar Seabra², Patrícia Angélica Silva Avelar Santos², Ricardo Andrade Barata¹

¹Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, MG, Brasil

²Laboratório de Análises Clínicas Emílio Avelar, Diamantina, MG, Brasil

Autor para correspondência: Ricardo Andrade Barata

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Departamento de Ciências Biológicas, Campus JK

Rodovia MGT-367, Km 583, 5000, Alto da Jacuba, CEP 39.100-000

Diamantina, MG, Brasil

Tel: +55 38 35321200

Email: ricbarata@hotmail.com

Submetido em 22/03/2022

Aceito em 04/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.37911>

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de parasitos intestinais em pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clínicas da cidade de Diamantina, Minas Gerais, e identificar os principais parasitos correlacionando-os com a faixa etária e sexo. Os exames parasitológicos analisados foram realizados no período de janeiro a dezembro de 2016 e de janeiro a dezembro de 2020, pelos métodos de Hoffman, Pons e Janer, Faust e Willis. Dentre os 6.466 exames parasitológicos analisados, 874 (13,52%) apresentaram ovos e/ou cistos de parasitos intestinais, sendo *Entamoeba histolytica/E. dispar* (44,46%), *Entamoeba coli* (31,96%) e *Giardia lamblia* (19,21%) os mais frequentes. O sexo feminino apresentou a maior porcentagem de positividade (52,40%). O grupo etário que apresentou maior número de indivíduos parasitados foi o de crianças de 0 a 10 anos (24,49%), com o predomínio do parasito *G. lamblia*. Quanto aos casos de poliparasitismo, a associação mais encontrada foi entre *E. coli* e *E. histolytica/E. dispar*. As infecções parasitárias intestinais continuam sendo frequentes na população e se não tratadas constituem um sério problema de saúde coletiva, tornando-se necessário a implementação de medidas de educação em saúde e estratégias de controle destas parasitoses.

Palavras-chave: Saúde Coletiva. Parasitoses Intestinais. Inquérito Parasitológico. Diamantina.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the frequency of intestinal parasites in patients treated by a private clinical laboratory in the city of Diamantina, Minas Gerais, and identify the main parasites correlating them with the age and sex group. The parasitological exams analyzed were performed from January to December 2016 and January to December 2020 by the methods of spontaneous sedimentation (Hoffman, Pons and Janer), Faust and Willis. Among the 6,466 parasitological tests analyzed, 874 (13.52%) presented eggs or cysts of intestinal parasites, with *Entamoeba histolytica/E. dispar* (44.46%), *Entamoeba coli* (31.96%) and *Giardia lamblia* (19.21%) being the more frequent. The female sex had a higher percentage of positivity (52.40%), although there was no statistically significant difference for men ($p=0.16$) with *E. histolytica/dispar* being the most frequent parasite. The age group with the highest number of infected individuals was children 0-10 years (24.49%) with the prevalence of the parasite *G. lamblia*. As for cases of polyparasitism the most common association was *E. coli* and *E. histolytica/E. dispar*. Intestinal parasitic infections continue to be frequent in the population and if untreated constitute a serious public health problem, making it necessary to implement health education measures and control strategies for these parasites.

Keywords: Collective Health. Intestinal Parasites. Parasitological Survey. Diamantina.

INTRODUÇÃO

As doenças enteroparasitárias são infecções intestinais deletérias à saúde humana, cujos agentes etiológicos, protozoários e helmintos, habitam o trato gastrointestinal humano e são capazes de provocar uma série de efeitos nocivos à saúde do infectado (FERREIRA et al., 2004). Apesar de possuírem distribuição mundial, as doenças intestinais são mais prevalentes na África, Ásia e América Latina, especialmente em países em desenvolvimento (MAIA & HASSUM, 2016; KAHYESH et al., 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as parasitoses intestinais também são classificadas como Doenças Tropicais Negligenciadas (DNT), por afetarem populações que vivem em áreas de maior vulnerabilidade, em condições precárias de vida e de saneamento básico deficiente (BORGES et al., 2011; CIMINO et al., 2015; MAREESWARAN; SAVITHA; GOPALAKRISHNAN, 2018). O acelerado crescimento de favelas e o êxodo rural também contribuem para uma maior ocorrência de enteroparasitoses (MUKUTMONI & KHANUM, 2017; GYANG et al., 2019), pois ampliam as chances de exposição aos agentes causadores (ADEDAYO & NASIRO, 2004; ANDRADE et al., 2010) e, por isso, estas enfermidades vêm sendo apontadas como causas de morbidade e mortalidade nestas populações (BUSATO et al., 2015; JESKE et al., 2018).

Deste modo, as comunidades que não dispõem de recursos e apoio das autoridades sanitárias caracterizam-se como locais propícios à disseminação das parasitoses intestinais. A ausência de acesso à água potável e o desconhecimento acerca dos mecanismos de transmissão e de conhecimentos de princípios básicos de higiene são fatores que intensificam as chances de infecção e reinfecção em locais endêmicos (HEMMATI et al., 2017; SEGUÍ et al., 2018).

Morbidades causadas por parasitos intestinais variam de indivíduo para indivíduo e dependem da parasitose em questão, quantidade e intensidade de parasitos e fatores de acolhimento (SHRESTHA et al., 2018; IGORE et al., 2020). Soosaraei e colaboradores (2020) apontam que os principais sintomas e complicações causadas por enteroparasitoses incluem diarreia, disenteria, vômito, perda de apetite, distensão abdominal, desnutrição e anemia. No entanto, algumas complicações podem ocorrer e, em crianças, há relatos de anemia, retardo do crescimento e comprometimento do desenvolvimento físico e intelectual (SILVA et al., 2011; ZAGLOOL et al., 2011; MAREESWARAN; SAVITHA;

GOPALAKRISHNAN, 2018).

A ocorrência de parasitos intestinais em determinada região varia de acordo com fatores ambientais, demográficos, fisiológicos, imunológicos e socioeconômicos, e a transmissão destes pode ocorrer por meio da via direta, pessoa a pessoa, animal a humano, animal a animal, ou por meio da via indireta, por água, alimentos e o ar (KAHYESH et al., 2020). No Brasil, as informações à respeito da distribuição e prevalência de infecções intestinais parasitárias são fragmentadas e desatualizadas, especialmente em regiões como o Norte e Nordeste brasileiro (CARVALHO et al., 2002; CALDEIRA et al., 2019).

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de parasitoses intestinais entre os pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas do município de Diamantina (Minas Gerais, Brasil), nos anos de 2016 e 2020, correlacionando-as à faixa etária e sexo, a fim de obter um conhecimento mais aprofundado quanto à epidemiologia das parasitoses intestinais na região, essencial para subsidiar medidas eficientes de profilaxia e controle.

METODOLOGIA

Área de estudo.

Diamantina, Minas Gerais (lat 18°14'58"S e long 43°36'01 "W), localizada no Vale do Jequitinhonha, é composta por uma população de 45.880 habitantes, com densidade demográfica estimada de 11,79 hab/km². A cidade destaca-se por a sua extensão territorial (3.890 km) e economia, com um Produto Interno Bruto (PIB) total de R\$ 317 milhões, além de dispor do melhor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da região (0,716) (IBGE, 2017), exercendo grande influência política, econômica e social.

A cidade de Diamantina também é considerada um polo regional em referência à saúde. Conta com a Superintendência Regional de Saúde (SRS), que abrange 34 municípios situados no alto e médio Jequitinhonha, e dispõe de maior quantidade de estabelecimentos de saúde públicos e privados da região. Além disso, possui um Consórcio Intermunicipal de Saúde do Alto do Jequitinhonha (CISAJE) e um Consórcio Intermunicipal de Saúde da Rede de Urgência Macro Nordeste/ Jequitinhonha (CISNORJE). Por estas razões, a cidade apresenta infraestrutura especializada capaz de atender a demanda por serviços de saúde de outros municípios (GALVÃO; BODEVAN; SANTOS, 2015). Apesar disso, a cidade de

Diamantina possui grande vulnerabilidade socioeconômica, que são ainda agravados por fatores ambientais, como grande extensão de esgoto a céu aberto e um lixão que não recebe tratamento adequado, gerando graves danos à saúde da população que vive no entorno destes ambientes (NASCIMENTO, 2009).

Coleta e processamento das amostras.

Este estudo foi realizado por meio da pesquisa histórica e documental dos resultados coproparasitológicos de pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas da cidade de Diamantina. De acordo com o Programa Nacional de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (PNCQ/SBAC) este laboratório foi classificado com o “conceito excelente” em suas avaliações mensais e anuais.

Os critérios para inclusão dos dados tiveram como foco pacientes que realizaram exame parasitológico de fezes (EPF) no período de janeiro a dezembro de 2016 e janeiro a dezembro de 2020, por serem períodos que apresentaram um maior número de atendimentos. Além da espécie encontrada, as variáveis sexo e faixa etária foram avaliadas. As técnicas utilizadas para a realização dos EPFs foram a de sedimentação espontânea por Hoffman, Pons e Janer, de Faust e de Willis.

Os resultados analisados foram expressos em números absolutos utilizando-se o “Excel for Windows” (2014). Os dados estatísticos foram testados quanto às diferenças significativas pelo teste F, utilizando-se o teste de Scott-Knott ao nível de 5% de significância, com o auxílio do programa computacional SISVAR (FERREIRA, 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de janeiro a dezembro de 2016 e de janeiro a dezembro de 2020 foram atendidos 6.466 pacientes para realização de exames parasitológicos, dos quais 3.597 foram de pacientes do sexo feminino e 2.869 foram de pacientes do sexo masculino. Ao todo, foram registrados 874 indivíduos parasitados (13,52%), dos quais 52,4% eram mulheres (458) e 47,6% eram homens (416) (Tabela 1). A taxa de positividade não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p=0,16$).

A maior ocorrência de parasitoses em mulheres também foi relatada por outros pesquisadores (AMOR & OLIVEIRA, 2017; DAMACENO & COSTA, 2017; SILVA;

SILVA; ROCHA, 2018; CALDEIRA et al., 2019). Isso pode ser atribuído ao fato das mulheres estarem mais expostas a locais que propiciam a disseminação das formas infectantes dos parasitos, como em ambientes escolares, creches e hospitais (FILHO et al., 2012; SOUSA; COSTA; VIEIRA, 2018; SILVA; SILVA; ROCHA, 2018).

Tabela 1. Frequência de pacientes com resultado de EPF positivo, de acordo com o sexo e faixa etária, atendidos em laboratório privado da cidade de Diamantina (MG) nos anos de 2016 e 2020.

Características	Total	%
Sexo	874	100
Feminino	458	52,4
Masculino	416	47,6
Faixa etária (anos)	Número (n)	%
0-10	214	24,49
11-20	100	11,44
21-30	130	14,87
31-40	118	13,50
41-50	102	11,67
51-60	86	9,84
61-70	63	7,21
71-80	45	5,15
81-90	16	1,83

* $p = 0,16$ (sexo); $p < 0,001$ (faixa etária)

Para a variável faixa etária, o valor de p encontrado ($p < 0,001$) indicou que a faixa etária entre 0 a 10 anos apresentou diferença estatisticamente significativa em relação às demais. Esse resultado corresponde ao esperado, dado que as crianças são mais vulneráveis a adquirir parasitoses, em virtude de sua imaturidade imunológica, hábitos de higiene precários, desconhecimento dos princípios básicos de higiene e do contato intenso com o solo, onde há maior presença de ovos, cistos e/ou larvas de parasitos intestinais (LOPES; SALAMAIA; MOLINARI, 2012; PEZZANI, 2012; MUKUTMONI & KHANUM, 2017; ARSHAD et al.,

2019; MURILO-ZAVALA et al., 2020) ocasionando, assim, maior chance de contaminação (SILVA et al., 2011).

A tabela 2 mostra a distribuição de parasitos intestinais identificados em pacientes atendidos em laboratório privado da cidade de Diamantina (MG) nos anos de 2016 e 2020.

Considerando mono e poliparasitismo, *Entamoeba histolytica/E. dispar* (44,46%), *Entamoeba coli* (31,96%) e *Giardia lamblia* (19,21%) foram os parasitos mais frequentes. Com relação ao poliparasitismo, foram observadas 291 amostras positivas (33,3%). Destas, 264 apresentaram biparasitismo e 27 apresentaram poliparasitismo. Das associações entre parasitos, a mais prevalente foi entre *E. coli* e *E. histolytica/E. dispar*, com 245 casos e entre *E. coli*, *E. histolytica/E. dispar* e *G. lamblia* (21 casos) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos parasitos intestinais encontrados em pacientes atendidos em laboratório privado da cidade de Diamantina (MG) nos anos de 2016 e 2020.

	Espécie(s)	n	%
Monoparasitismo	<i>Entamoeba histolytica/E. dispar</i>	252	28,83
	<i>Giardia lamblia</i>	195	22,31
	<i>Entamoeba coli</i>	96	10,98
	<i>Endolimax nana</i>	16	1,83
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	10	1,14
	<i>Ascaris lumbricoides</i>	4	0,46
	Ancilostomídeos	4	0,46
	<i>Enterobius vermicularis</i>	3	0,34
	<i>Entamoeba hartmanni</i>	1	0,11
	<i>Hymenolepis nana</i>	1	0,11
	<i>Schistosoma mansoni</i>	1	0,11
	Poliparasitismo	<i>E. coli</i> + <i>E. histolytica/E. dispar</i>	245
<i>E. coli</i> + <i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>G. lamblia</i>		21	2,40
<i>E. coli</i> + <i>G. lamblia</i>		9	1,03
<i>E. coli</i> + <i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>A. lumbricoides</i>		5	0,57
<i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>G. lamblia</i>		4	0,46
<i>E. coli</i> + <i>A. lumbricoides</i>		3	0,34
<i>E. coli</i> + <i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>Taenia</i> sp.		1	0,11
<i>E. coli</i> + <i>S. stercoralis</i>		1	0,11
<i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>E. nana</i>		1	0,11
<i>E. histolytica/E. dispar</i> + <i>E. vermicularis</i>		1	0,11
Total		874	100

* $p = <0,001$

As parasitoses intestinais, especialmente em países em desenvolvimento, representam um sério problema em saúde pública. Na ausência de saneamento básico adequado, a

eliminação fecal dos parasitos é capaz de contaminar o ambiente, solo, água e alimentos e quando as formas infectantes do parasito são ingeridas promovem a infecção ou reinfecção. Assim, os índices de infecções intestinais parasitárias em uma população representam um forte indicador das condições sanitárias daquela comunidade, uma vez que a ocorrência de enteroparasitoses está intimamente relacionada à ausência de saneamento básico, acesso à água potável, a pobreza e a higiene precária (BORGES et al., 2011; SHRESTHA et al., 2018).

A cidade de Diamantina apresenta graves problemas socioeconômicos e áreas em que o saneamento básico é precário (NASCIMENTO, 2009). A infecção por *E. histolytica/E. dispar* foi a mais frequente encontrada em pacientes atendidos no laboratório. A amebíase é considerada um grande problema de saúde global, sendo apontada como a segunda principal causa de mortes ocasionadas por protozoários, com registros de mais de 100 mil mortes por ano (NGUI et al., 2012; SEGUÍ et al., 2018; MULINGE et al., 2021).

Outra espécie identificada neste estudo foi *E. coli*. Embora este protozoário intestinal seja comensal e apresente baixa patogenicidade, a detecção de suas formas biológicas em fezes é considerada um indicador de contaminação fecal-oral e de condições precárias de higiene e saneamento. As outras espécies pertencentes ao gênero *Entamoeba* são comensais e não são capazes de causar danos aos seres humanos (SILVA et al., 2014; BACELAR et al., 2018; CALEGAR et al., 2021).

O protozoário *G. lamblia*, causador da giardíase, também foi encontrado no presente estudo. Esta doença é uma das mais frequentes entre as de doenças parasitárias, sendo diagnosticados por ano mais de 200 milhões de casos de giardíase, globalmente (SEGUÍ et al., 2018; ALHARBI et al., 2020; BURET et al., 2020). Embora a maioria das infecções causadas por esse patógeno seja assintomática, alguns pacientes podem apresentar um quadro de diarreia aquosa aguda, náuseas, dores epigástricas e perda de peso (PANTOJA et al., 2015; HOOSHYAR et al., 2019; LEUNG et al., 2019).

As geo-helmintoses representam um grupo de doenças infecciosas parasitárias associadas às condições ambientais, uma vez que são causadas por helmintos que têm parte do ciclo evolutivo e transmissão ocorrendo no solo (HOLANDA & VASCONCELLOS, 2015; MOTA et al., 2018). A dispersão das formas infectantes das helmintíases é crucial para a origem e manutenção dos focos endêmicos (MURTA & MASSARA, 2009; MOURA et al., 2019), uma vez que sua transmissão ocorre via contato com o solo, água e alimentos contaminados com ovos (NEVES et al., 2005; JIA et al., 2012; MOURA et al., 2019).

Em relação aos helmintos, no atual trabalho foram detectados ovos de *A. lumbricoides*, *S. stercoralis*, Ancilostomídeos, *E. vermicularis*, *Taenia* sp., *H. nana* e *S. mansoni*. Esses achados são de extrema relevância, uma vez que as helmintíases intestinais podem provocar significativa morbidade/mortalidade à população afetada e a constatação da circulação das formas biológicas infectantes gera preocupação e carece atenção por parte das autoridades sanitárias locais visando à adoção de medidas que proporcionem a melhoria das condições de vida destas pessoas.

Ao analisar as diferentes faixas etárias, observa-se que o grupo que apresentou o maior número de amostras positivas foi o de crianças de 0-10 anos. Esse resultado corresponde ao esperado, dado que as crianças são mais vulneráveis a adquirir parasitoses, em virtude de sua imaturidade imunológica e hábitos de higiene precários (PEZZANI, 2012) e devido ao desconhecimento dos princípios básicos da higiene e do contato intenso com o solo, onde há maior prevalência de ovos, cistos e larvas de parasitos intestinais (SILVA et al., 2011).

Nesse estudo também foi constatada a associação de vários parasitos (poliparasitismo), que pode estar relacionado às condições socioeconômicas dos indivíduos, indicando um maior risco de contágio ambiental já que as parasitoses estão diretamente relacionadas à higiene sanitária precária (OLIVEIRA & AMOR, 2012; SILVA et al., 2019). Ressalta-se que infecções com associação de parasitos possuem conexão com o alto nível de contaminação do meio externo, podendo complicar o quadro clínico do paciente por tornar o tratamento mais difícil (SANTOS et al., 2017; BACELAR et al., 2018).

CONCLUSÃO

Embora a sociedade atual tenha alcançado grande avanço científico e tecnológico, as infecções intestinais parasitárias permanecem como um grave problema em saúde pública, que, por sua vez, é potencializado pela infraestrutura social precária e pela ausência de políticas públicas voltadas para a educação em saúde. Neste sentido, percebe-se que a intervenção das autoridades sanitárias é importante para que ocorra uma diminuição considerável na incidência de doenças intestinais parasitárias. Essas intervenções devem ser concentradas, principalmente, em áreas de maior vulnerabilidade e que dispõem de recursos limitados para o acesso aos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADEDAYO MDO, NASIIRO MDR. Intestinal parasitoses. *J Natl Med Assoc* 96(1): 93-96, 2004.
2. ALHARBI A, TOULAH FH, WAKID MH, AZHAR E, FARRAJ S, MIRZA AA. Detection of *Giardia lamblia* by microscopic examination, rapid chromatographic immunoassay test, and molecular technique. *Cureus* 12(9): 1-15, 2020.
3. AMOR ALM, OLIVEIRA VF. Estudo comparativo da associação entre a ocorrência de parasitos intestinais e diferentes variáveis clínicas e epidemiológicas em moradores da comunidade Ribeira I, Araci - BA, Brasil. *Rev Bras Anal Clin* 49(3): 294-300, 2017.
4. ANDRADE EC, LEITE ICG, RODRIGUES VO, CESCO MG. Parasitoses Intestinais: Uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *Rev. APS* 13(2): 231-240, 2010.
5. ARSHAD S, KHATOON N, WARIND JA, KHAN A, WAHEED S, KHAN W. The prevalence of human intestinal protozoal and helminthic infection in Karachi. *Int J Biol Biotech* 16(2): 319-323, 2019.
6. BACELAR PAA, SANTOS JP, MONTEIRO KJL, CALEGAR DA, NASCIMENTO EF, COSTA FAC. Parasitoses intestinais e fatores associados no estado do Piauí: uma revisão integrativa. *Reas* 10(4): 1802-1809, 2018.
7. BORGES WF, MARCIANO FM, OLIVEIRA HB, Parasitos intestinais: elevada prevalência de *Giardia lamblia* em pacientes atendidos pelo serviço público de saúde da região sudeste de Goiás, Brasil. *Rev Patol Trop* 40(2): 149-157, 2011.
8. BURET AG, CACCIÒ SM, FAVENNEC L, SVÄRD S. Update on Giardia: Highlights from the seventh International *Giardia* and *Cryptosporidium* Conference. *Parasite* 27(49): 1-7, 2020.
9. BUSATO MA, DONDONI DZ, RINALDI ALS, FERRAZ L. Parasitoses intestinais: o que a comunidade sabe sobre este tema? *Rev Bras Med Fam Comunidade* 10(34): 1-6, 2015.
10. CALDEIRA IP, SALES IMM, BESSA ACN, MOURA ACTS, GUERRA KDOS, POPOFF DAV, D'ANGELIS CEM, JÚNIOR GESG. Prevalência de parasitas em pacientes atendidos em laboratório de um centro universitário da cidade de Montes Claros, MG. *Rev Bras Anal Clin* 51(3): 234-240, 2019.

11. CALEGAR DA, MONTEIRO KJL, BACELAR PAA, EVANGELISTA BBC, ALMEIDA MM, SANTOS JP, BOIA MN, CORONATO-NUNES B, JAEGER LH, CARVALHO-COSTA FA. Epidemiology, species composition and genetic diversity of tetra and octonucleated *Entamoeba* spp. in diferent Brazilian biomes. *Parasit. vectors* 14(160): 1-13, 2021.
12. CARVALHO OS, GUERRA HL, CAMPOS YR, CALDEIRA RL, MASSARA CL. Prevalência de helmintos intestinais em três mesorregiões do Estado de Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop* 35(6): 597-600, 2002.
13. CIMINO RO, JEUN R, JUAREZ M, CAJAL PS, VARGAS P, ECHAZÚ A, BRYAN PE, NASSER J, KROLEWIECKI A, MEJIA R. Identification of human intestinal parasites affecting an asymptomatic peri-urban Argentinian population using multi-parallel quantitative real-time polymerase chain reaction. *Parasit. vectors* 8(380): 1-7, 2015.
14. DAMACENO NS, COSTA TL. Incidência de enteroparasitoses em pacientes atendidos por um hospital universitário da cidade de Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Anal Clin* 49(2): 195-199, 2017.
15. FERREIRA JR, VOLPATO F, CARRICONDO FM, MARTINICHEN JC, LENARTOVICZ V. Diagnóstico e prevenção de parasitoses no reassentamento São Francisco em Cascavel-PR. *Rev Bras Anal Clin* 36(3): 145-146, 2004.
16. FERREIRA DF. Sisvar: a Guide for its Bootstrap procedures in multiple comparisons. *Cienc Agrotec* 38(2): 109-112, 2014.
17. FILHO AAO, ABRANTES HFL, FERNANDES HMB, VIANA WP, PINTO MAS, CAVALCANTI AL, FREITAS FIS. Perfil enteroparasitológico dos habitantes de uma cidade do Nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Clín Med* 10(3): 179-182, 2012.
18. GALVÃO EL, BODEVAN EC, SANTOS DF. Análise da distribuição geográfica dos serviços de saúde no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. *Hygeia* 11(20): 32-44, 2015.
19. GYANG VP, CHUANG TW, LIAO CW, LEE YL, AKINWALE OP, OROK A, AJIBAYE O, BABASOLA AJ, CHENG PC, CHOU CM, HUANG YC, SONKO P, FAN CK. Intestinal parasitic infections: Current status and associated risk factors among school aged children in an archetypal African urban slum in Nigeria. *J Microbiol Immunol Infect* 52: 106-113, 2019.
20. HEMMATI N, RAZMJOU E, HASHEMI-HAFSHEJANI S, MOTEVALIAN A, AKHLAGHI L, MEAMAR AR. Prevalence and Risk Factors of Human Intestinal

- Parasites in Roudehen, Tehran Province. *Iran Iran J Parasitol* 12(3): 364-373, 2017.
21. HOLANDA TB, VASCONCELLOS MC. Geo-helminths: análise e sua relação com saneamento - uma revisão integrativa. *Hygeia* 11(20): 1-11, 2015.
 22. HOOSHYAR H, ROSTAMKHANI P, ARBABI M, DELAVARI M. *Giardia lamblia* infection: review of current diagnostic strategies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 12(1): 3-12, 2019.
 23. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE: Diamantina, MG, 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/diamantina/panorama>. Acesso em 4 de fevereiro de 2022.
 24. IGORE KGG, PAYNE VK, NADIA NAC, CEDRIC Y. Risk factors associated with prevalence and intensity of gastro-intestinal parasitic infections within households in Tonga Sub-Division, West Region, Cameroon. *J Infect Dis Epidemiol* 6(123): 1-9, 2020.
 25. JESKE S, BIANCHI TF, MOURA MQ, BACCEGA B, PINTO NB, BERNE MEA, VILLELA MM. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. *Braz J Biol* 78(3): 574-578, 2018.
 26. JIA TW, MELVILLE S, UTZINGER J, KING CH, ZHOU XN. Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: A systematic review and meta-analysis. *Plos Negl Trop Dis* 6(5): 1-11, 2012.
 27. KAHYESH RS, ALGHASI A, HADDADI S, SHARHANI A. Intestinal parasites infection in children with cancer in Ahvaz, Southwest Iran. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2020: 1-4, 2020.
 28. LEUNG AKC, LEUNG AAM, WONG AHC, SERGI CM, KAM JKM. Giardiasis: An Overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 13(2): 134-143, 2019.
 29. LOPES CR, SALAMAIA FH, MOLINARI LM. Diferentes parasitos intestinais em crianças de um a dez anos atendidas em um laboratório de análises clínicas na cidade de Marialva, Paraná, Brasil. *Rev Saude e Pesq* 5(2): 290-297, 2012.
 30. MAIA C.A, HASSUM IC. Parasitoses intestinais e aspectos socio-sanitários no Nordeste Brasileiro no Século XXI: Uma Revisão de Literatura. *Hygeia* 12(23): 20-30, 2016.
 31. MAREESWARAN N, SAVITHA A K, GOPALAKRISHNAN S. Prevalence of intestinal parasites among urban and rural population in Kancheepuram district of Tamil Nadu. *Int J Community Med Public Health* 5(6): 2585-2589, 2018.
 32. MOTA KCP, GRAMA DF, FAVA NMN, ÚNGARI LP, FARIA ESM, CURY MC.

- Distribution and risk factors of Ascarididae and other geohelminths in the soil of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 60(17): 1-7, 2018.
33. MOURA ARS, SOUSA APM, SOUZA FL, OLIVEIRA JKB, CARVALHO JCTP, SILVA JDC, EVANGELISTA LSM. Presença de ovos de helmintos em carrinhos de supermercados: Um alerta sobre os riscos de transmissibilidade. *Rev Bras Hig San Anim* 13(2): 230-237, 2019.
 34. MUKUTMONI M, KHANUM H. Prevalence and risk factors of intestinal helminthiasis among the children of Begun Bari Slum, Tejgaon, Dhaka. *Bangladesh J Zool* 45(2): 123-129, 2017.
 35. MULINGE E, MBAE C, NGUGI B, IRUNGU T, MATEY E, KARIUKI, S. *Entamoeba* species infection in patients seeking treatment for diarrhea and abdominal discomfort in Mukuru informal settlement in Nairobi, Kenya. *Food Waterborne Parasitol* 23(122): 1-9, 2021.
 36. MURTA FL, MASSARA CL. Presença de ovos de helmintos intestinais em ônibus de transporte público em Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil. *Rev Patol Trop* 38(3): 207-212, 2009.
 37. NASCIMENTO EC. Vale do Jequitinhonha: Entre a carência social e a riqueza cultural. *Rev Artes Human* 4: 1-15, 2009.
 38. NEVES DP, MELO AL, LINARDI PM, VITOR RWA. *Parasitologia Humana*, 11 ed., São Paulo: Atheneu, 2005, 494p.
 39. NGUI R, ANGAL L, FAKHRURRAZI SA, LIAN YLA, LING LY, IBRAHIM J, MAHMUD R. Differentiating *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* and *Entamoeba moshkovskii* using nested polymerase chain reaction (PCR) in rural communities in Malaysia. *Parasit vectors* 5(187): 1-7, 2012.
 40. OLIVEIRA ATG, SILVA APPS, FARIAS CS, ALVES MS, SILVEIRA LJD, FARIAS JAC. Contaminação de ambientes arenosos por helmintos em praças públicas da cidade de Maceió - AL. *Rev Semente* 6(6): 21-29, 2011.
 41. OLIVEIRA VF, AMOR ALM. Associação entre a ocorrência de parasitos intestinais e diferentes variáveis clínicas e epidemiológicas em moradores da comunidade Ribeira I, Araci, Bahia, Brasil. *Rev Bras Anal Clin* 44(1): 15-25, 2012.
 42. PANTOJA LDM, PAIXÃO GC, BRITO EHS, MOURÃO CI. *Princípios de Parasitologia*, 2 ed., Fortaleza: EdUECE, 2015, 155p.

43. PEZZANI B, CIARMELA ML, APEZTEGUÍA MC, MOLINA N, ORDEN A, ROSA D, MINVIELLE M. Intestinal parasitoses in suburban and rural schoolchildren in Argentina. *Rev Patol Trop* 41(1): 63-73, 2012.
44. SANTOS PHS, BARROS RCS, GOMES KVG, S NERY AA, CASOTTI CA. Prevalence of intestinal parasitosis and associated factors among the elderly. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 20(2): 244-253, 2017.
45. SEGUÍ R, MUÑOZ-ANTOLI C, KLISIOWICZ DR, OISHI CY, KÖSTER PC, LUCIO A, HERNÁNDEZ-DE-MINGO M, PUENTE P, TOLEDO R, ESTEBAN JG, CARMENA D. Prevalence of intestinal parasites, with emphasis on the molecular epidemiology of *Giardia duodenalis* and *Blastocystis* sp., in the Paranaguá Bay, Brazil: a community survey. *Parasit vectors* 11(490): 1-19, 2018.
46. SHRESTHA A, SCHINDLER C, ODERMATT P, GEROLD J, ERISMANN S, SHARMA S, KOJU R, UTZINGER J, CISSÉ G. Intestinal parasite infections and associated risk factors among schoolchildren in Dolakha and Ramechhap districts, Nepal: a cross-sectional study. *Parasit vectors* 11(532): 1-15, 2018.
47. SILVA AA, SILVA PVR, ROCHA TJM. Parasitos intestinais: frequência e aspectos epidemiológicos em usuários de um laboratório particular. *Diversitas J* 3(2): 245-256, 2018.
48. SILVA JC, FURTADO LFV, FERRO TC, BEZERRA KC, BORGES EP, MELO ACFL. Parasitismo por *Ascaris lumbricoides* e seus aspectos epidemiológicos em crianças do Estado do Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop* 44(1): 100-102, 2011.
49. SILVA LP, SILVA VS, A LUDWIG KM, MONTENOTE MC, SILVA RMG. Avaliação parasitológica em amostras de alfaces (*Lactuca sativa* var. crispa) comercializadas no município de Quatá, São Paulo, Brasil. *Biosci J* 30(4): 1252-1258, 2014.
50. SILVA RSB, MALHEIROS AF, SANTOS DP, SHAW JJ, ARAÚJO MSM, MORAES MFA, CAMPOS WNL. Estudo de parasitoses intestinais em moradores de Corumbá, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Ibero Am Cienc Amb* 10(2): 109-128, 2019.
51. SOOSARAEI M, DARYANI A, SARVI S, RAHIMI MT, FAKHAR M, HEZARJARIBI HZ, SHARIF M. Activity of Iranian medicinal herbs against human intestinal parasites (HIP): A systematic review. *Med Laboratory J* 14(5): 1-12, 2020.
52. SOUSA ACP, COSTA LNG, VIEIRA JMS. Prevalência de enteroparasitas em indivíduos atendidos no Laboratório Municipal de Buriti dos Lopes, Piauí, Brasil. *Rev Bras Anal Clin*

50(2): 184-188, 2018.

53. ZAGLOOL DAM, KHODARI YAW, GAZZAZ ZJ, DHAFAR KO, SHAKER HAS, FAROOQ MU. Prevalence of Intestinal Parasites among Patients of Al-Noor Specialist Hospital, Makkah, Saudi Arabia. *Oman Med J* 26(3): 182-185, 2011.
54. MURILLO-ZAVALA AM, CASTRO-PONCE K, RIVERO DE RODRÍGUEZ ZC, BRACHO-MORA A. Parasitismo intestinal en niños de seis escuelas, áreas urbana y rural, del Cantón Jipijapa, Ecuador. *Kasmera* 48(2): 1-8, 2020.