

Tópicos em Ciências da Saúde

Volume III



Aris Verdecia Peña
Organizadora



Pantanal Editora

2020

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
VOLUME III



2020

Copyright© Pantanal Editora
Copyright do Texto© 2020 Os Autores
Copyright da Edição© 2020 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora
Edição de Arte: A editora. Capa e contra-capas: canva.com
Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto González – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandro Argente-Martínez – ITSON (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P397t	<p>Peña, Aris Verdecia. Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume III / Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 105p.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-88319-25-3 DOI https://doi.org/10.46420/9786588319253</p> <p>1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos livros e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es). O download da obra é permitido e o compartilhamento desde que sejam citadas as referências dos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
 Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

A Editora Pantanal em seu 3º Volume do E-book “Tópicos nas ciências da saúde”, com seis capítulos traz novos temas no atuar da medicina. A obra, vem a materializar o anseio da Editora Pantanal na divulgação de resultados, que contribuem de modo direto no desenvolvimento e saúde humana.

No primeiro capítulo o trabalho nos apresenta uma patologia que, embora muitos pensem que não é comum, tem grande impacto em nossa população mundial. A frequência desta patologia na década de 80 - 90 foi de 2 - 4 x 10.000 habitantes, porém com estudos atuais e levando em consideração não apenas o transtorno autista, mas todos os transtornos generalizados do desenvolvimento ou TEA (sigla em inglês), nesse novo cenário as estimativas aumentam de 21 para 35 x 10.000 habitantes. Com uma intervenção comportamental intensiva precoce, terapia cognitivo-conductual e treinamento em habilidades sociais, obteve-se que em alguns casos leves os sintomas desaparecem, razão pela qual o diagnóstico precoce e o apoio incondicional da família são necessários; tudo isso refletido em nosso primeiro tópico.

Em seguida, nosso pequeno volume faz uma incursão no campo das vitaminas que, como muitos estudiosos sabem, há um total de 13 vitaminas classificadas em dois grupos, solúveis em água (8 do complexo B e vitamina C) e quatro solúveis em gordura; A; D; E e K, que desempenham um papel fundamental no nosso organismo porque participam nos processos e reações que nele ocorrem e é importante não só tomá-los na forma de comprimidos, mas também incorporá-los através de uma alimentação equilibrada, saudável e saudável, para mim sobretudo a fonte da juventude porque atrasa o envelhecimento devido à sua ação antioxidante, aqui mostramos vários deles nas suas diferentes funções.

Por fim, encerramos nosso livro com a apresentação de um caso onde mostramos que não é importante apenas tratar o somático, mas fazer um diagnóstico psicossocial do indivíduo se quisermos obter bons resultados em nossa prática profissional.

Agradecemos aos autores pela dedicação e os encorajamos a continuar colaborando em nosso projeto. Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços científicos e tecnológicos na área de Ciências da Saúde, os agradecimentos da Organizadora e da Pantanal Editora. Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novas tecnologias e avanços para a medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade.

Aris Verdecia Peña


SUMÁRIO

Apresentação	4
Capítulo I	6
O abraçamento participativo da figura paterna em famílias com crianças diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista - TEA: um relato significativo	6
Chapter II	28
Changes in oxidative stress and modulation of Val16Ala-SOD2 polymorphism in sickle cell trait patients.....	28
Capítulo III	43
Plantas Medicinais: potencial para o desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos	43
Capítulo IV	67
As atividades imunomoduladoras das vitaminas: uma revisão integrativa da literatura	67
Capítulo V	83
A aplicação das vitaminas no tratamento de hipersensibilidade: uma revisão integrativa da literatura	83
Capítulo VI	95
Práticas Integrativas e Complementares: um possível diálogo com a Abordagem Socioecológica da Saúde.....	95
Índice Remissivo	105

O abraçamento participativo da figura paterna em famílias com crianças diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista - TEA: um relato significativo


Recebido em: 18/08/2020

Aceito em: 30/08/2020

 10.46420/9786588319253cap1

Ronaldo dos Santos Leonel¹

Rosiane Maria Barros Santos² 

Antônio dos Santos Leonel³ 

Katiane de Oliveira Carvalho⁴

Igor Barros Santos⁵

INTRODUÇÃO

O nascimento de uma criança com algum traço atípico causa uma desinteligência para os pais, decepcionando todos os seus desejos, ocasionando reações e sentimentos que imiscui-se na interação com o filho (Silva et al., 2016). Prado (2005) salienta que ter um filho com deficiência não é algo desejável, pois todos os membros da família podem se desestabilizar e precisam se adaptar a uma nova forma de funcionar. Os pais da criança com Transtornos do Espectro Autista (TEA) ao se confrontarem com o diagnóstico podem experimentar um sentimento de perda da criança idealizada e vivenciar um processo de luto do filho “perdido” (Silva et al., 2016). Este processo pode ser atravessado por uma dificuldade de estabelecimento de vínculo com a criança, na medida em que os genitores tendem a enxergar apenas a deficiência do filho e os problemas decorrentes dela. Superar esse período é fundamental para que toda a família consiga estabelecer vínculos afetivos verdadeiros com o bebê real (Buscaglia, 2006).

As transformações na constituição familiar e nas expectativas de desempenho dos papéis (Bossardi; Vieira, 2010; Staudt; Wagner, 2008), e também com a crescente participação feminina nos diversos tipos de mercado de trabalho e o aumento significativo no número de divórcios foi necessário uma reconfiguração nas funções parentais e na constituição familiar, o que certamente ajudou para o

¹ Licenciado em Biologia e educação do campo com habilitação em ciências da natureza e matemática, pelo instituto Federal de educação do Pará. Professor concursado da rede municipal de ensino em Altamira Estado do Pará.

² Pedagoga e assistente social mestre. Em Educação pela UFAL, especialista em docência do ensino superior e psicopedagogia, professora universitária.

³ Doutorando em Ciências da educação-UNR. Professor do magistério superior do colegiado de Letras/Francês-UNIFAP.

⁴ Licenciada em pedagogia e especialização em Psicopedagogia. Coordenadora Pedagógica APAE ALTAMIRA

⁵ Procurador Federal (Advocacia-Geral da União). Atua na Procuradoria Federal Especializada junto à Fundação Nacional do Índio. Procurador-Chefe Substituto (Procuradoria Federal no Estado do Amapá).

Mestrando em Educação pela UNIFAP. Professor de Direito Constitucional da Faculdade Estácio de Sá.

* Autor de correspondência E-mail: ronaldoleonelatm@gmail.com

maior participação paterna (Bossardi, 2011). Dessa forma, tem acontecido um interesse crescente no papel do pai e os efeitos do seu envolvimento no desenvolvimento da criança.

De acordo com Baruffi (2000), o pai é figura indispensável para o desenvolvimento psicoafetivo dos filhos, indo além do papel de provedor e mantenedor da família para, por meio de seu afeto e de sua atitude, ser referência na construção da personalidade dos filhos e ser o primeiro transmissor da autoridade social: “o pai personifica autoridade e segurança, ideais e valores” (Baruffi, 2000). Sabe-se pouco sobre o papel dos pais com crianças com atraso de desenvolvimento, como o autismo (Braunstein et al., 2013; Elder et al., 2003). Estudos sobre o envolvimento paterno ou a participação do pai no cuidado e interação com filhos portadores da TEA têm evidenciado a importância do pai tanto para o funcionamento familiar e bem-estar materno, como também para o desenvolvimento de algumas habilidades na criança (Boyraz; Sayger, 2011; Donaldson et al., 2011).

Para entender esse envolvimento, se faz importante compreender o contexto em que o pai e a criança estão inseridos, a influência das características da criança na interação pai-filho, a relação entre o casal, entre outros aspectos. Ressalta-se que este pai pode ser tanto pai biológico, não biológico, quanto outra pessoa que exerça essa função na vida da criança.

Assim, neste artigo, objetiva-se realizar algumas considerações teóricas e descrever o exemplo de um pai que dedica-se exclusivamente ao tratamento de seu filho considerando todo esse envolvimento paterno com crianças com TEA como objeto de estudo. Busca-se investigar esse fenômeno verificando os aspectos epistemológicos nos quais a teoria que embasa o estudo está fundamentada. Essa compreensão é importante porque é a partir dela que se pode ter uma sustentação teórica aprofundada no que se refere ao fenômeno a ser estudado.

Desse modo, é fundamental ter o conhecimento de como a participação paterna contribui para o desenvolvimento da criança com autismo compreendendo e interpretando o mundo em que a mesma está inserida. Paralelo a essa reflexão e análise, é essencial associar e compreender o fenômeno a ser investigado dentro dessa perspectiva teórica. Esse exercício será feito nesse artigo, tendo como perspectiva teórica o fenômeno resultante do envolvimento paterno tendo como base minha efetiva participação no tratamento do meu pequeno reizinho azul Ronaldo dos Santos Leonel Júnior diagnosticado com TEA.

PARTICIPANTES

A realização desse estudo, foi realizada por 4 participantes sendo ele: Rosiane Maria Barros Santos, Antônio dos Santos Leonel, Katiane de Oliveira Carvalho, Igor Barros Santos e por mim que sou pai do Ronaldo dos Santos Leonel Júnior que é uma criança de 10 de idade diagnosticada com Transtorno de Espectro Autismo (TEA). Sou casado com a mãe do meu reizinho azul e somos

moradores da grande Altamira cidade Polo da região transamazônica e Xingu. No desenvolvimento desse artigo tivemos contribuições importantes de vários profissionais das áreas da saúde e educação, e também de entidades governamentais, privadas e filantrópicas sendo elas: Governamental, Escola Municipal Antônio Inácio de Lucena, rede privada, Clínica Mais e entidade filantrópica, associação de Pais e amigos dos excepcionais - APAE.

DELINEAMENTO E PROCEDIMENTOS

Foi utilizado um delineamento de estudo de caso coletivo, com vistas a investigar o envolvimento paterno e a experiência de paternidade no contexto do TEA, com destaque para a efetiva participação paterna no tratamento de criança com autismo. Na fase de desenvolvimento do trabalho os procedimentos da investigação foram baseados em outras similares (Silva; Piccinini, 2001; GIDEP/NUDIF, 2004) e é composta de um conjunto de questões que investigam diversos temas como: Parto e primeiros dias com os filhos; reações e sentimentos dos pais frente à notícia do diagnóstico; aspectos do desenvolvimento e do relacionamento pai-filho; sentimentos e mudanças frente à paternidade. As informações levantadas foram registradas em imagens digital e, posteriormente, transcritas para análise.

PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados para a construção desse artigo foram inicialmente transcritos. E em um segundo momento, já com todas as informações, tais dados foram submetidos à análise de conteúdo e, posteriormente, foram elaboradas categorias baseadas nas respostas relatadas pelos participantes. A análise de conteúdo configurasse de acordo com Bardin (2010) como um “conjunto de técnicas de análise das comunicações”. Tem também como objetivo “trabalhar a fala e conhecer aquilo que está por trás das palavras sobre as quais se debruça”. Neste sentido, esta pesquisa trabalhou a partir da minha vivência de pai e também da fala de cada um dos participantes. Dentro ainda dos postulados da análise de conteúdo, o presente estudo se encontra de acordo com Bardin (2010) na análise temática, mais precisamente com categorização temática. Esta se define como “contagem de um ou vários temas de significação, numa unidade de codificação previamente determinada – sendo a frase uma unidade de codificação”. Desse modo, a análise de conteúdo em sua metodologia se subdivide em três principais etapas: 1) a pré-análise; 2) a exploração do material e; 3) o tratamento dos resultados, a inferência e a interpretação. Na primeira etapa ocorre a organização propriamente dita, sistematização das ideias iniciais de como irá ocorrer a próximas operações, além de identificar e selecionar quais materiais serão tratados. A segunda etapa consiste na aplicação do que foi anteriormente sistematizado, talvez seja a

fase mais longa e complexa da análise em si. Por fim, tem-se a terceira etapa, na qual vai tornar significativo os dados tratados, a fim de validá-los (Bardin, 2010).

RESULTADOS

Análise de conteúdo qualitativa (Bardin, 1977; Laville; Dionne, 1999) foi utilizada para investigar o desenvolvimento do Ronaldo Junior ao longo do processo de construção desse trabalho, levando sempre em conta a minha participação efetiva nesse processo e obviamente a relevante contribuição dos demais envolvidos direta e ineditamente no tratamento do Juninho.

Após a transcrição dos dados colhidos, foi realizada uma leitura exaustiva de biografias que reverberam sobre a temática, com o objetivo de organizar o relatório que aqui se apresentara como forma de artigo. A seguir, serão apresentados os resultados da análise, descrevendo brevemente a categoria temática e ilustrando-as com relatos do pai e de alguns profissionais das áreas da saúde e educação envolvidos no tratamento do Ronaldo Junior. Durante a análise procurou-se destacar o empenho e a importância da participação da figura paterna no desenvolvimento da criança com TEA, discutindo-as com base na literatura sobre o tema.

ENVOLVIMENTO PATERNO

Diferentes conceitos do envolvimento paterno remetem a diferentes formas de compreender a relação pai-filho. No presente artigo será considerado o conceito de envolvimento paterno proposto por Lamb et al. (1985), os quais definem envolvimento paterno por meio de três grandes áreas: interação, que é o contato direto do pai com o filho através de cuidados, compartilhamento de atividades e brincadeiras; disponibilidade, a qual diz respeito ao potencial de acessibilidade física e psicológica do pai para interação; e responsabilidade, que se refere ao papel que o pai assume em garantir cuidados à criança e providenciando para que recursos estejam disponíveis para a mesma (Lamb et al., 1985; Lamb, 1997). Partindo, do ponto de vista do autor acima citado, achamos pertinente dedicarmos esse artigo a mostrar registros que detalham a convivência minha quanto, com meu pequeno anjo azul Ronaldo dos Santos Leonel Júnior ou Juninho como o chamamos no dia a dia.

OS PRIMEIROS SINAIS DE AUTISMO DO RONALDO JÚNIOR

Muitos fatores podem interferir no envolvimento paterno, dentre eles: a motivação em se envolver; suas habilidades; o suporte e incentivo que as pessoas lhe dão; as características da criança; a influência do trabalho as características sociodemográficas e o relacionamento conjugal. Assim, verifica-se que tanto os aspectos pessoais (como motivação, habilidades, características da criança e

características sociodemográficas quanto contextuais (como suporte, trabalho e relacionamentos) exercem grande influência sobre o envolvimento do pai com o filho.

No dia 23 de fevereiro de 2013 nosso Juninho apresentou os primeiros sinais de que algo de errado estava acontecendo, ficamos apavorados sem entender o que havia acontecido com nosso filho que do nada deixou de falar palavras que ele já pronunciava no dia a dia, como: papai, mamãe, quero água, quero mingau, vovô, vovó e outras palavrinhas. Nessa época ele estava com 3 anos e 2 meses de idade.

Começamos imaginar um monte de possíveis respostas para o que estava ocorrendo, várias indagações surgiam constantemente na minha cabeça: será que foi o fato de termos mudado do campo para cidade? Será que foi a baba que fez algo de errado com nosso filho? Será que é porque tanto eu como minha esposa trabalhamos muito e durante o dia nossa atenção não é o suficiente? Essas e muitas outras incógnitas surgiam sem cessar ao ponto de perde noites de sono. Foi ai que decidimos levar nosso filho em uma psicóloga da rede privada, foi uma decisão muito difícil mais necessária, pois estávamos completamente perdidos e desorientados, literalmente sem chão.

Nesse primeiro contato com uma profissional da área da saúde foi afadigam-te, tanto pra nós, como pra médica, pois estávamos apreçados para obter respostas e sufocamos a psicóloga com suspeitas que tínhamos e que acreditávamos ser uma das respostas pra situação. Bom, o final dessa consulta foi decepcionante, nossa ignorância nos fez entender naquele momento que a médica não entendia e nem podia nos ajudar, então procuramos uma neuropediatra também da rede privada de saúde no município de Altamira.

Nessa segunda tentativa desesperada por soluções tivemos mais calma e cautela ao relatar todo o acontecido para a médica. Ela nos ouviu por muito tempo sem pronunciar uma só palavra, quando terminamos de descarregar tudo que estávamos sentido a médica de forma calma e humana ofereceu para mim um copo com água e pediu que me acalmasse, mediu minha pressão, perguntou se estava bem etc. No momento ficamos sem entender o porquê da médica está preocupada comigo e não com o que relatamos, aceitei a água procurei ficar calmo e escutamos atentamente o parecer da profissional. Lembro-me como se fosse hoje neuropediatra falando que a partir daquele momento estaria iniciando uma investigação sem prazo definido pra terminar, pois ela precisava juntar muitas peças do quebra cabeça ali posto a ela, mais nos adiantou que precisamos ser extremamente rigorosos no tratamento e sobre tudo no acompanhamento dessa investigação. Foram quase 2 anos com várias sessões, quando no dia 30 de novembro de 2015 ela nos informou que nosso pequeno Júnior apresentava atraso importante do desenvolvimento linguagem, pautas autistas e déficit cognitivo. Foi um choque, choramos muito.

Hoje no Brasil há uma grande quantidade de pais que abandonam seus filhos ao saber que ele tem algum tipo de deficiência física ou intelectual, infelizmente essa atitude é um fator decisivo no tratamento dessas crianças, e essa ausência sobre carrega quase sempre mães que precisam se desdobrar entre cuidar de casa, trabalhar fora para o sustento da família e acompanhar seus filhos nos tratamentos. Com o Ronaldo Júnior, foi diferente, desde do primeiro sinal até o diagnóstico estive presente e atento em todas as etapas do seu desenvolvimento tanto antes como depois, aliás depois com muito mais empenho ainda.

O primeiro dia de aula do Ronaldo Júnior, foi dia 02 de fevereiro de 2015, Escolinha da Monica, ainda não tínhamos um diagnóstico fechado mais já em fase de conclusão, com muita probabilidade de ser TEA, mesmo sem essa confirmação por meio de laudo a Escola foi importantíssima pois nos abraçou de forma carinhosa e profissional, tivemos todos os atendimentos assegurados como: cuidadora, acompanhamento de uma psicopedagoga no contra turno, acesso aos relatórios bimestrais do desenvolvimento do Junior e outros.



Figura 1. Ronaldo Junior a caminho da escola. Fonte: o autor.

Infelizmente o Ronaldo Junior ficou só um ano na Escola da Monica, mais esse período foi importante e contribuiu muito com a aprendizagem do nosso rezinho autista, pois ao chegar na escola ele não pronunciava nenhuma palavra, só fazia gestos quando queria algo, e quando chegou no final do letivo de 2015 meu filho já estava pronunciando algumas palavras como: água, professora, merendar,

pai, mãe, etc... óbvio que essas palavras eram pronunciadas na maneira dele, mais o importante é que conseguíamos compreender, foi um salto grandioso no tratamento do nosso reizinho.

Com o diagnóstico em mãos, iniciamos a busca por atendimentos na rede pública como: fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, psiquiatria infantil, neurologia pediátrica, psicologia infantil e outros. Nessa etapa tivemos uma enorme decepção e encontramos uma desestruturação total no sistema municipal de atendimento a pessoas com deficiência, foi uma sensação horrível, ficamos sem saber e sem entender o porquê de tal “bagunça” em um sistema que deveria funcionar de forma exemplar.

Nesse depoimento fiz questão de registrar passo a passo após o diagnóstico de TEA do meu filho, isso porque acredito ser importantíssimo e servirá como reflexão futura a outros pais. Portanto a partir de agora dividirei em três fases fundamentais tanto na construção desse trabalho como também no tratamento, sendo elas: selecionar atividades educacionais, terapêuticas e, clínicas pedagógicas a serem realizadas pelo meu reizinho, construção de um roteiro de acompanhamento para cada atividades realizadas e avaliar os resultados de todas as atividades e a partir daí reorganiza-los.

A seleção de atividades educacionais, terapêuticas, médicas e pedagógicas a serem realizadas pelo meu reizinho, foi uma etapa dinâmica pois para qualquer tratamento é necessário um conjunto de técnicas comprovadas cientificamente adicionadas a lógica. A partir daí, iniciei um detalhamento acerca do que era mais aproximado e produtivo para essa etapa e através de indagações como: qual a finalidade dessa atividade? Qual o objetivo pretendido com ela? E o porquê esse exercício ou técnica nos levara a tal resultado?

Obviamente que essa fundamentação não surgiu do acaso, comecei a pensar na elaboração desse roteiro depois que, debrucei-me firmemente em estudos arrolados ao tema, a partir de então, construí um cronograma próprio para o Ronaldo Júnior (Quadro 2).

Quadro 2. Organização das atividades educacionais, terapêuticas, clínicas e pedagógicas. Fonte: o autor.

Cronograma semanal das atividades			
Dia	Modalidade	Local	Horário
Segunda	Escolar	Escola	7:30 as 11:30
	Clínico pedagógico	APAE	13:30 as 17:00
Terça	Escolar	Escola	7:30 as 11:30
	Atendimento no AEE	Escola	16:00 as 17:30
Quarta	Escolar	Escola	7:30 as 11:30
	Fonoaudióloga, TO	Clinica Mais	16:00 as 17:30
	Natação	Rio Xingu	17:30 as 18:30
Quinta	Escolar	Escola	7:30 as 11:30
	Atendimento no AEE	Escola	16:00 as 17:30
	Natação	Rio Xingu	17:30 as 18:30
Sexta	Escolar	Escola	7:30 as 11:30
	Clinico pedagógico	APAE	13:30 as 17:00

OBS: o atendimento médico clínico como: neurologia e psiquiatria infantil será realizado a depender da agenda médica e necessidade do Ronaldo Junior e aos sábados e domingos realizamos outras atividades em família como: passeio na chácara, pedaladas e outros.

O ATENDIMENTO ESCOLAR

Na escola, além de acompanhar as atividades realizadas no cotidiano procuro participar ativamente na construção de propostas e sugestões de exercícios acessíveis que contemplem as necessidades do meu reizinho. Seguindo nessa perspectiva, Oliveira (2015) coloca que a Educação Inclusiva propõe o acesso de todos às escolas de ensino regular, o que expressa não apenas um avanço conceitual, mas também significa uma mudança de paradigmas na educação.

O Brasil vem definindo políticas públicas e criando instrumentos legais que garantem tais direitos. Prova disso, é a Constituição Federal de 1988 (Brasil, 1988) define o direito de todos à educação. No seu art. 206, inciso I, estabelece a “[...] igualdade de condições de acesso e permanência na escola”, como um dos princípios para o ensino e, garante, no art. 208, “[...] a oferta do atendimento educacional especializado, preferencialmente na rede regular de ensino” (Brasil, 1988).

O conhecimento nos coloca em condições favoráveis de cobrar ao poder público o cumprimento do que se prever na legislação, no entanto, é necessário que pais e instituições estejam conectadas, em busca de um melhor atendimento e sobretudo, a inclusão pautas em valores capazes de possibilitar a pessoas com deficiência o direito de ser não apenas um mero participante social, e sim, um ativo contribuinte ao meio em que está inserido (Figura 2).



Figura 2. Ronaldo Junior em atividades na escola. Fonte: O Autor.

Além da escola e comunidade estarem envolvidos para que aconteça a aprendizagem das crianças da melhor forma possível é importante também que a escola disponha de ambientes e

condições adequadas, dessa maneira o documento “Marcos Político-Legais da Educação Especial na Perspectiva da Educação Inclusiva”, destaca que:

Os sistemas de ensino devem organizar as condições de acesso aos espaços, aos recursos pedagógicos e a comunicação que favoreçam a promoção da aprendizagem e a valorização das diferenças, de forma a atender as necessidades educacionais de todos os alunos (Brasil, 2010).

Além disso, a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, enfatiza que:

A formação dos profissionais da educação possibilitará a construção de conhecimento para práticas educacionais que propiciem o desenvolvimento sócio cognitivo dos estudantes com transtorno do espectro autista (Nota Técnica N° 24 /2013 /MEC /SECADI /DPEE).

Nesse sentido, é de extrema importância que os professores, pais e outros agentes envolvidos no processo de desenvolvimento da criança com TEA tenham a sua disposição, instrumentos para atender as necessidades apresentadas pelos alunos. Além disso, é importante que professores tenham formação e preparação adequada para lidar com os diferentes tipos de alunos e com quaisquer necessidades que estes venham a ter, pois:

As escolas e família com propostas inclusivas devem reconhecer e responder às diversas dificuldades de seus alunos, acomodando os diferentes estilos e ritmos de aprendizagem e assegurando uma educação de qualidade para todos mediante currículos apropriados, modificações organizações, estratégias de ensino, recursos e parcerias com as comunidades. A inclusão exige da escola e da família novos posicionamentos que implicam num esforço de atualização e reestruturação das condições atuais, para que o ensino se modernize e para que os professores, pais e agente envolvidos se aperfeiçoem, adequando as ações pedagógicas à diversidade dos aprendizes.

As escolas brasileiras também vêm sofrendo, grandes dificuldades como a falta de recursos e despreparo dos professores, o que pode afetar a permanência das crianças com deficiência na educação. Porém, nem sempre a falta de recursos de acessibilidade está relacionada à questão financeira, pois o professor pode utilizar recursos simples e conseguir garantir o acesso de seu aluno na aprendizagem. Quando os professores destacam suas dificuldades e necessidades em relação ao ambiente que atuam podem também estar chamando a atenção para a sua condição de isolamento profissional. A democratização da gestão e a educação inclusiva se relacionam diretamente, e uma escola inclusiva deve ser, antes de tudo, uma escola democrática, daí a importância da participação dos pais nesse processo.

O ATENDIMENTO EDUCACIONAL ESPECIALIZADO AEE

Quando ao atendimento educacional especializado, me propus a participar ativamente principalmente porque dedico todo o turno da tarde ao acompanhamento do Ronaldo Junior, aja vista

que, ganhei na justiça o direito a redução da jornada de trabalho exclusivamente para acompanhar as terapias e atividades complementares ao tratamento do meu reizinho.

A escola Municipal de Ensino Fundamental Antônio Inácio de Lucena, vem desenvolvendo um trabalho brilhante e tornou-se, referência no município de Altamira-Pará. A escola conta com uma equipe multidisciplinar composta por cuidadores(as), professores(as) e professores(as) auxiliares coordenados pela Professora Alexandra da Silva Leite. Mestre em Ciências da Educação e Especialista na educação especial e pós gradada em neuropsicopedagogia clínica e institucional na área do SAAE.

Quando iniciamos com o Ronaldo Júnior, o atendimento educacional especializado na escola Antônio Inácio de Lucena, ele estava no início do processo de alfabetização, começando a desenvolver a coordenação motora, e quase não interagia com os coleguinhas. Ao longo desses quase três anos nosso pequeno avançou significativamente e hoje realiza atividades em grupos, participa ativamente dos exercícios coletivos realizados na sala do AEE e na classe. É relevante o avanço do nosso pequeno após a participação aos atendimentos na sala do AEE na escola supra citada.

O AEE é um serviço da educação especial, realizado no período contrário ao frequentado pelo aluno no ensino regular, e sua oferta é obrigatória a todos os alunos público-alvo da educação especial (Brasil, 2008).

O profissional que atua neste atendimento é o professor de educação especial, que deve ter formação específica na área de atuação. No atendimento realizado no contra turno, as necessidades e potencialidades são trabalhadas, com a finalidade de oferecer novos caminhos para aprender, ao aluno público-alvo da educação especial, e de fato ter suas diferenças atendidas e respeitadas.

A partir do atendimento, o professor de educação especial pode contribuir com observações e sugestões quanto ao trabalho realizado em sala de aula, para juntamente com o professor do ensino comum pensem em possibilidades de intervenção. Este atendimento é definido pela Política de Educação Especial na Perspectiva da Educação Inclusiva, tendo como

(...) função identificar, elaborar e organizar recursos pedagógicos e de acessibilidade que eliminem as barreiras para a plena participação dos alunos, considerando suas necessidades específicas. As atividades desenvolvidas no atendimento educacional especializado diferenciam-se daquelas realizadas na sala de aula comum, não sendo substitutivas à escolarização. Esse atendimento complementa e/ou suplementa a formação dos alunos com vistas à autonomia e independência na escola e fora dela (Brasil, 2008).

Pode-se observar na citação acima, que o AEE é um atendimento com caráter complementar e/ou suplementar ao ensino regular, sendo importante para a formação do aluno que o frequenta, pois é, neste espaço, que será abordado os campos conceituais, os quais possibilitarão maior compreensão dos temas trabalhados em sala de aula, com a perspectiva de focar nas necessidades dos alunos (Figura 3).



Figura 3. Algumas atividades realizadas na sala do AEE. Fonte: o autor.

Para que a política de educação inclusiva possa se efetivar é primordial e premente que os professores da classe comum, gestores escolares, professores de AEE e familiares tenham clareza desses papéis e objetivos. Eis então que nos deparamos com um dos maiores desafios do docente especializado: articular-se com todos esses atores, esclarecendo sua função enquanto professor do aluno, bem como enquanto parceiro da equipe escolar para trabalhos colaborativos com vistas a planejamentos e avaliações conjuntas do estudante atendido.

Nesse sentido, a escola e seus currículos precisam ser bem diferentes do que propõe a educação tradicional. Sua atuação deve ser mais ampla e complexa, considerando o contexto histórico e político da sociedade, os interesses, competências e limitações dos sujeitos inseridos nas diferentes realidades. Tendo como base uma pedagogia problematizadora, provocará nos sujeitos o espírito crítico, a reflexão, comprometendo-se com uma ação transformadora.

O ATENDIMENTO CLÍNICO PEDAGÓGICO NA APAE

O Ronaldo Júnior começou a frequentar a APAE no ano de 2018, quando ainda estava no 3 ano do ensino fundamental, logo de início resistiu muito chorava pra não ir, com o tempo se apaixonou, hoje por exemplo, no período de férias pedi pra ir para a APAE.



Figura 4. Algumas atividades realizadas na piscina da APAE. Fonte: o autor.

Associação de pais e amigos dos excepcionais – APAE, é uma entidade filantrópica sem fins lucrativos de diretor privado, responsável pelo atendimento de pessoas com deficiência, desde 0 ano até o fim da vida (Figura 4).

Os alunos da APAE – Altamira são atendido 3 vezes na semana, onde são assistidos por diversos tipos de atendimentos clínicos, pedagógicos e sociais, sendo eles: fonoaudiólogo, psicomotrocista, professores pedagogos, fisioterapeuta, psicólogo, educador físico e assistente social.



Figura 5. Outras atividades realizadas na APAE. Fonte: o autor.

A socialização dos deficientes intelectuais e físicos acontece inicialmente na escola, que no caso da APAE/ fazem com que os futuros cidadãos estejam preparados a integrar e atuar no mundo de globalizado. Se essa experiência não for exercitada em um espaço inclusivo, espaço de respeito às diferenças, espaço que viabilize a integração entre os seres humanos instintivamente (Figura 5).

Nasce, portanto, um problema que será a socialização e a cidadania. Tem sido grande as disposições de reconhecer igualmente o direito de cada um, por isso, vem se procurando as melhores oportunidades educacionais e profissionais e maior disponibilidade e condições necessárias para aceitar o que é adverso e sensível a qual todos os indivíduos podem aprender e fazer parte da sociedade exercendo seu papel de cidadão.

O ATENDIMENTO TERAPÊUTICO E FONOAUDIÓLOGO: TERAPIA OCUPACIONAL

Ao definir o tratamento terapêutico do Ronaldo Júnior uma das questões a serem analisadas são as morbidades. Este termo se refere às condições médicas, comportamentais e psiquiátricas que as crianças com autismo têm mais probabilidade de ter do que a população em geral e, que em alguns casos, podem ser mais incapacitantes que o próprio autismo. As crianças com autismo por exemplo podem apresentar transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, deficiência intelectual, problemas de sono, convulsões, ansiedade e seletividade alimentar severa, entre outras. Há atualmente também uma maior conscientização sobre questões de segurança, especialmente em torno de perambulação e riscos de fuga em crianças com TEA.

A primeira linha de tratamento para problemas comportamentais deve ser terapias comportamentais. Mas quando esses não são suficientes, os medicamentos entram em ação. Antes de medicar um sintoma comportamental, é novamente importante entender o comportamento da maneira mais completa possível. Uma criança pode ficar irritada por causa do refluxo gastroesofágico ou por causa de um programa educacional inadequado. Não existe medicação que consiga corrigir os principais sintomas do autismo. Mas a medicação pode ajudar a resolver alguns dos problemas simultâneos, como TDAH, irritabilidade, ansiedade ou depressão.

À primeira vista, parece que investir tempo em terapia ocupacional (T.O.) tem a ver com ocupar o tempo vago com passatempos e atividades recreativas. Não. O objetivo de um tratamento nessa área tem a ver com desenvolver de modo sistematizado a capacidade da criança com autismo em desempenhar de forma autônoma, independente e plena as suas ocupações, tarefas e atividades do cotidiano que ela terá ao longo da vida. A terapia ocupacional é uma das atividades que o Ronaldo Júnior ama fazer, ele mentalizou os dias desse acompanhamento, tanto que, quando chega o dia ele começa lembrar desde das primeiras horas do dia. Vale ressaltar que, trocamos diversas vezes de terapeuta, mais o atual é muito bom, nosso reizinho tem amado as sessões e evoluído muito também.



Figura 6. Atividades com o terapeuta. Fonte: o autor.

Na primeira infância, por exemplo, a principal ocupação de uma criança é brincar, baseado nisso o objetivo principal da T.O. será gerar funcionalidade e autonomia nesse brincar, sendo ele sozinho ou compartilhado com outras. Hoje o Ronaldo Júnior, realiza fidedignamente as terapias ocupacionais e os atendimentos fonoaudiológicos. Procuro também não só acompanhar as terapias, como fazer ajustes na rotina diária, quando solicitado pelo terapeuta ou pela fonoaudióloga (Figura 6).

AS ATIVIDADES COM A FONOAUDIÓLOGA

A intervenção fonoaudiológica é muito importante para as crianças com autismo, devido às grandes dificuldades comunicativas, especialmente no desenvolvimento da linguagem. O tratamento com uma fonoaudióloga tem contribuído muito para amenizar os déficits nas habilidades comunicativas do meu pequeno rezinho azul.

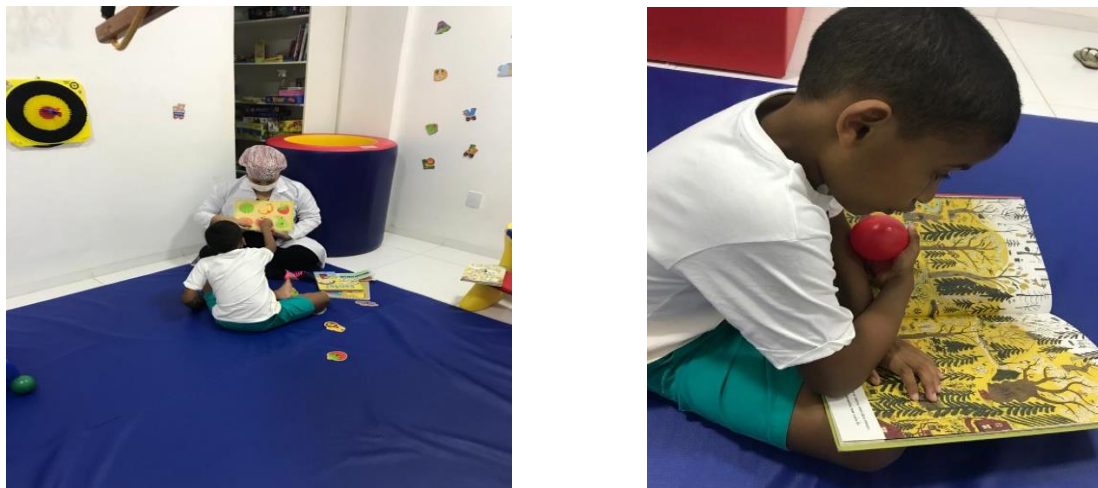


Figura 7. O tratamento com uma fonoaudióloga. Fonte: o autor.

Os objetivos da intervenção fonoaudiológica variam muito; devem ser observadas as características de cada criança. Deve-se ter como objetivo geral o aumento da funcionalidade da comunicação, maior frequência de atos comunicativos intencionais (olhares, gestos); estimular a compreensão e a expressão verbal (vocalização e fala), proporcionando experiências comunicativas e auxiliando na inclusão escolar e na sociedade.



Figura 8. Outras imagens do intercambio e tratamento com uma fonoaudióloga. Fonte: o autor.

Cada criança responde de uma forma ao tratamento, algumas apresentam bons resultados logo nos primeiros meses de intervenção, outras, no entanto necessitam de um tempo maior de intervenção.

ATIVIDADES COMPLEMENTARES: A NATAÇÃO

Meu pequeno reizinho autista adora nadar, além de praticar natação na APAE realizamos periodicamente essa atividade na orla do município de Altamira no rio Xingu, esse exercício além de acalma-lo, gasta as energias do Ronaldo Júnior. Quando passamos a praticar a natação periodicamente percebemos uma mudança comportamental significativa na vida do meu filho. Antes da pratica da natação ele era muito inquieto e apresentava constantemente crises nervosas e as vezes chegava a nos agredir, comportamento que foi desaparecendo ao longo do tempo. Hoje o Juninho é uma criança calma e amorosa.



Figura 9. Natação no Rio Xingú, a mostra do aprendizado a cada dia. Fonte: O Autor.

No início a prática de natação era apenas um passa tempo, com o passar do tempo ao notar os efeitos positivos trazidos por esse exercício, passei a estudar sobre o tema e aplicar os conhecimentos adquiridos no desenvolvimento dessa pratica. Várias metas a foram alcançadas pelo pequeno Junior e muitos desafios ainda virão pela frente, o objetivo é que logo nosso reizinho consiga nadar sozinho.



Figura 10. Desafiando o mar e aprendendo a nadar. Fonte: O Autor.

BICICLETA

Promover o uso da bicicleta passou a ser uma das metas da Organização Mundial da Saúde tanto pela necessidade de redução de poluentes no ambiente das cidades devido à elevada motorização, como pela promoção da saúde (redução de gastos com tratamentos de portadores de doenças crônico-degenerativas) que a sua utilização como meio de transporte pode representar a médio e longo prazo.

Pedalar é uma atividade muito mais natural do que possa parecer. O ciclismo é o único esporte que realiza, de um modo muito completo, a simbiose “homem-máquina”, pois a bicicleta prolonga o seu próprio corpo. Trata-se de um exercício em que a pessoa transporta o seu peso corporal, utilizando-se de uma bicicleta, não sobrecarregando músculos e articulações nem a coluna vertebral.

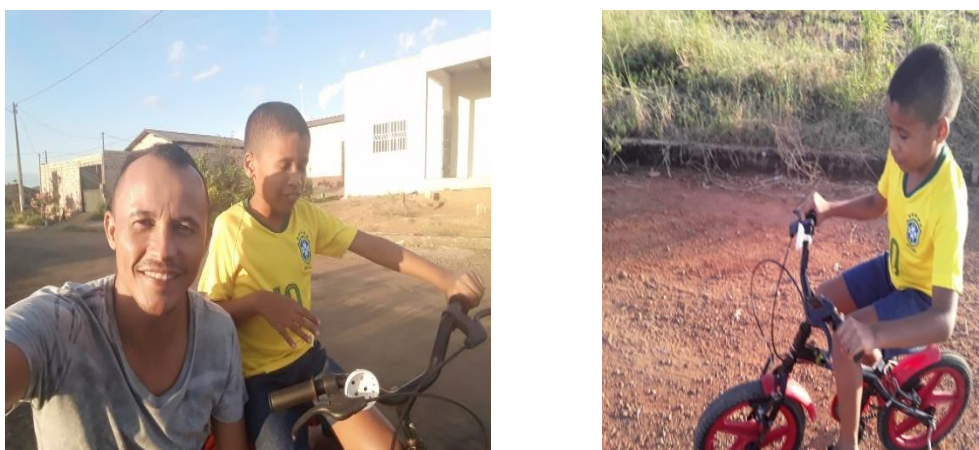


Figura 11. A bicicleta, mas um reto cumprido. Fonte: o autor.

Esse exercício é novidade, iniciamos a pouco tempo, mais os efeitos são notáveis, e rápidos, Entre as práticas esportivas que meu reizinho pratica o ciclismo tem se mostrado muito benéfico na

estimulação, interação e no desenvolvimento físico, pois trabalham vários músculos. É notório que, a criança que pratica atividade física passa a ter um conhecimento maior do seu corpo, sua força, a ter noção de lateralidade e apresenta melhora psicomotora.



Figura 12. A alegria de dominar a bicicleta. Fonte: o autor.

ATIVIDADES ESCOLARES PARA FAZER EM CASA

A questão da divisão de responsabilidades em relação à educação da criança com autismo significa entre outros aspectos, que a escola deverá fazer uma reflexão sobre essa importantíssima participação em vários âmbitos, inclusive tendo em vista, que os pais não são especialistas em educação inclusiva. Quanto mais coesa a família e a escola, por exemplo, estiverem em relação a valores de comportamentos positivos, certamente a criança poderá desenvolver melhor suas capacidades. Sendo, que no âmbito escolar encontram-se vários tipos de pais; o pai preocupado com a aprendizagem do filho que vai regularmente a escola, está sempre presente nas atividades da escola. O pai que só vai à escola, quando é convidado para uma reunião e geralmente já chega apressado.

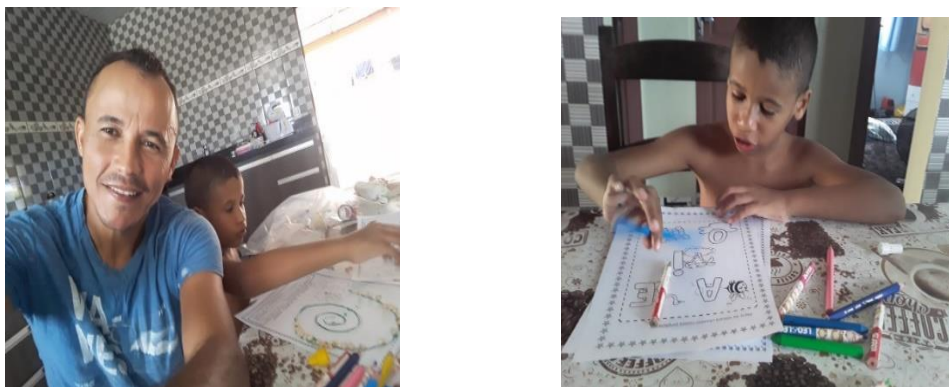


Figura 13. O acompanhamento diário das tarefas da escola em casa. Fonte: o autor.

Tenho buscado está na primeira classificação de pais, sempre acompanhando e participação dos projetos desenvolvidas pela escola, ajudando tanto nas atividades propostas para casa com também, propondo novos exercício que visam complementar os conteúdos pautados pela escola.



Figura 12. O desenho como complemento do aprendizado da escola. Fonte: o autor.

Entendo, que a parceria família-escola é fundamental, devendo considerar a necessidade da família, levando-as a vivenciar situações que lhes possibilitem se sentirem participantes ativos nessa parceria. Vale ainda ressaltar que escola e família precisam se unir e juntas procurar entender o que é Família, o que é Escola, como eram vistas estas anteriormente e como são vistas hoje, e ainda o que é desenvolvimento humano e aprendizagem, como a criança aprende etc., pois os aprendizes se ajudam uns aos outros a aprender, trocando saberes, vivências, significados, culturas. Trocando questionamentos seus, de seu tempo cultural, trocando incertezas, perguntas, mais do que respostas, talvez, mas trocando.

Vale lembra que o artigo 205 da Constituição Federal, prescreve:

[...] a educação, direito de todos e dever do Estado e da família, será promovida e incentivada com a colaboração da sociedade visando ao pleno desenvolvimento da pessoa, seu preparo para o exercício da cidadania e sua qualificação para o trabalho. (Brasil, 1998).

Portanto, uma boa relação entre a família e a escola deve estar presente em qualquer trabalho educativo que tenha como principal alvo, o aluno. A escola deve também exercer sua função educativa junto aos pais, discutindo, informando, orientando sobre os mais variados assuntos, para que em reciprocidade, escola e família possam proporcionar um bom desempenho escolar e social às crianças.

Enfim, tenho buscado acompanhar o desenvolvimento do meu pequeno reizinho autista de perto, e obviamente que para isso, tenho constantemente efetivado parcerias com a escola, sempre visando melhorar o aprendizado do meu filho.

Ter um pai presente na família é fundamental, pois ele é “necessário para dar à mãe apoio moral, ser um esteio para a sua autoridade, um ser humano que sustenta a lei e a ordem que a mãe implanta na vida da criança” (Winnicott, 1979). É no Complexo de Édipo, postulado por Freud, que os sentimentos de amor e ódio são despertados para aqueles que lhes são mais próximos, os pais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Partiu-se do pressuposto de que homem e contexto se influenciam mutuamente e, por isso, há a necessidade de ampliação do foco a ser estudado, como por exemplo, não apenas olhar para o envolvimento paterno, mas verificar em que contexto ele ocorre e também as características das pessoas em interação. Além disso, considera-se que não é possível prever os fenômenos e nem os controlar, e que é importante considerar a presença do pesquisador no contexto a ser pesquisado, o que implica a existência de múltiplas versões da realidade, construídas de modo conjunto entre participante da pesquisa e pesquisador. Assim, a realidade para um mesmo fenômeno, no caso o envolvimento paterno com crianças com Transtorno do Espectro Autista, pode ser múltipla, dependendo de quem olha, do foco e da forma como o fenômeno é estudado.

Os elementos aqui postos nesse artigo podem ser facilmente identificados no estudo do envolvimento paterno: os processos proximais estariam mais relacionados à dimensão interação entre pai e filho; a pessoa seria o pai, a criança e suas características pessoais. O contexto estaria relacionado ao ambiente que a criança e o pai fazem ou não parte, mas recebem influência.

O tempo espeço destaca-se desde o momento em que o pai se envolve com o filho até o período histórico no qual esse pai faz parte, e também as próprias crenças em torno da deficiência que foram construídas sócio historicamente. Assim, três características podem estar relacionados e interferir nas dimensões (interação, disponibilidade e responsabilidade) do envolvimento do pai com a criança com transtorno do espectro autista.

Deste modo, mesmo que a proposta do presente artigo tenha sido desenvolver um ponto de partida, tem-se como limitação o não aprofundamento em alguns aspectos. No entanto, a articulação com as características do TEA e do envolvimento paterno mostra relevância para se pensar em intervenções que considerem o desenvolvimento humano como um processo multideterminado e atravessado por todos os fatores contextuais e individuais que envolvem a pessoa em desenvolvimento.

Assim, a fim de promover a saúde de famílias com filhos autistas, pode-se pensar em intervenções que busquem estimular o envolvimento do pai, expandir a rede de apoio social e as fontes de informação sobre o transtorno, visando diminuir o estresse familiar, melhorar as relações entre os membros e garantir um melhor desenvolvimento para a criança e para aqueles que se relacionam com ela.

Portanto, verifica-se que os aspectos teóricos do Desenvolvimento Humano se revelam úteis no estudo e compreensão do envolvimento paterno com crianças TEA. Sugere-se, para estudos futuros, que mais produções relacionadas ao envolvimento paterno com filhos com TEA sejam realizadas, utilizando-se esta perspectiva teórica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


- Arroyo MG (2000). *Ofício de Mestre: imagem e auto-imagens*. Petrópolis, Rio de Janeiro: Vozes.
- Bardin L (2010). *Análise de conteúdo*. 4. ed. Lisboa: Edições 70.
- Baruffi AMZ (2000). *Família e Socialização: Um estudo das implicações da situação de presença/ausência paterna*. Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Bossardi CN (2011). *Relação do engajamento parental e relacionamento conjugal no investimento com os filhos*. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.
- Bossardi CN, Vieira ML (2010). Cuidado paterno e desenvolvimento infantil. *Revista de Ciências Humanas*, 44(1): 205-221.
- Boyras G, Sayger TV (2011). Psychological well-being among fathers of children with and without disabilities: the role of family cohesion, adaptability, and paternal self-efficacy. *American Journal of Men's Health*, 5(4): 286-296.
- Brasil (1988). *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília, DF: Senado. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 28 agos. 2020.
- Brasil (2012). Secretaria de Educação Básica. Diretoria de Apoio à Gestão Educacional. *Caderno de educação especial: a alfabetização de crianças com deficiência: uma proposta inclusiva*. Brasília: MEC/SEB.
- Brasil (2008). MEC. *Política nacional de educação especial na perspectiva da educação inclusiva*. Brasília, DF: MEC.

- Braunstein VL, Peniston N, Perelman A, Cassano MC (2013). The inclusion of fathers in investigations of autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(7): 858-865.
- Buscaglia L (2006). *Os deficientes e seus pais*. 5. ed. Rio de Janeiro.
- Cassales LW, Lovato MA, Siqueira AC (2011). A inclusão de alunos especiais e suas famílias no ensino regular na perspectiva dos professores. *IV Jornada de Pesquisa em Psicologia*, p. 30-39.
- Constituição Federal do Brasil de (1988)
- Donaldson SO, Elder JH, Self EH, Christie MB (2011). Fathers' perceptions of their roles during in-home training for children with autism. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 24(4): 200-207.
- Elder JH, Valcante G, Won D, Zylis R (2003). Effects of in-home training for culturally diverse fathers of children with autism. *Issues in Mental Health Nursing*, 24(3): 273-295.
- GIDEP/NUDIF - Grupo de Interação Social, Desenvolvimento e Psicopatologia (2004). Entrevista sobre a gestação e o parto. Manuscrito não-publicado, Instituto de Psicologia, UFRGS, Porto Alegre.
- Gomes S (2010). O lugar do sujeito na inclusão escolar: percalços e fracassos nas relações de subjetivação. 222 f. *Tese (Doutorado em Psicologia)* – Pontifícia Universidade Católica, Campinas.
- Hinault B, Genzling C (1986). *Cyclisme sur Route*. Paris: Robert Laffont.
- Lamb ME (1997). Fathers and child development: an introductory overview and guide. In *The role of the father in child development* (3rd ed., pp 1-18). New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Lamb ME, Pleck JH, Charnov EL, Levine JA (1985). Paternal Behavior in Humans. *American Zoologist*, 25(3): 883-894.
- Laville C, Dionne J (1999). *A Construção do Saber*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Piaget J (2007). *Para onde vai a educação?* Rio de Janeiro: José Olímpio.
- Prado AFA (2005). Família e deficiência. In: Cervený CdeO (Orgs). *Família e...* São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Oliveira RMG (2015). Inclusão escolar: articulação entre sala de ensino regular e atendimento educacional especializado no município de Imperatriz, MA.
- Silva MR, Piccinini CA (2001). *Entrevista sobre a Paternidade e o Envolvimento Paterno*. Manuscrito não-publicado, Instituto de Psicologia, UFRGS, Porto Alegre.
- Silva MLI, Vieira ML, Schneider DR (2016). Envolvimento paterno em famílias de criança com transtorno do espectro autista: contribuições da teoria Bioecológica do Desenvolvimento Humano. *Boletim - Academia Paulista de Psicologia*, 36(90): 66-85.
- Veltrone AA, Mendes EG (2007). *A inclusão escolar sob o olhar dos alunos com deficiência mental*. In: Congresso de Pós-Graduação UFSCar, 4., São Carlos. Anais... 3:1695, 2007.

Changes in oxidative stress and modulation of Val16Ala-SOD2 polymorphism in sickle cell trait patients

Received: 19/08/2020

Accepted: 31/08/2020

 10.46420/9786588319253cap2

Emanuelle Schineider Dal Ponte¹

Patricia Maurer¹ 

Jamila Benvegnú Bruno¹

Lyana Feijoó Berro¹

Ritiéle Pinto Coelho¹

Vinícius Tejada Nunes¹

Jacqueline da Costa Escobar Piccoli¹ 

Vanusa Manfredini^{1*} 

INTRODUCTION

Sickle cell anemia (SCA) is the most frequent structural change in the hemoglobin molecule and was the first disease to receive molecular characterization (Pauling et al., 1949). This pathology results from the substitution of glutamic acid by the amino acid valine at position 6 on the β -globin chain and generates mutated hemoglobin, known as hemoglobin S (HbS). The SCA gene can manifest itself in two ways: by homozygosis and heterozygosis. Sickle cell disease is characterized by homozygosis of HbS (SS) and has sickle-shaped red blood cells in its bloodstream, which causes one of the main symptoms related to the disease: vaso-occlusive crises (Chakravorty et al., 2015; Mathew et al., 2016; Farias et al., 1995). The heterozygote (HbAS), is the carrier of the S gene, being able to produce both HbA and HbS (approximately 40% of HbS). According to the Ministry of Health, in Brazil, approximately 200,000 people with sickle cell trait (SCT) are born per year, and it is estimated that 7.2 million people carry the trait (Felix et al., 2010). However, heterozygotes are individuals, largely asymptomatic, and without significant hematological alterations (Behera et al., 2012). Over the years, however, numerous questions about the veracity of the “asymptomatic” concept for these people began to emerge. This uncertainty raises doubts since this condition is frequently found in association with other disorders and because, in these individuals, there is still the production, even to a lesser extent, of HbS (Kotiola, 2016). Studies that are more recent suggest that SCT should be reevaluated and point

¹ Universidade Federal do Pampa, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Uruguaiana, RS, Brasil.

* Corresponding author. vanusamanfredini@unipampa.edu.br

out the increase in oxidative stress in these individuals, especially under stressful conditions such as low oxygenation and physical exercise, contribute to greater tissue oxidative damage (Chirico et al., 2012).

Cases of death associated with exercise in patients with SCT may be directly related to the structural abnormality of the falciform erythrocyte, which may increase in number during physical exercise in these individuals (Eichner, 2010). Another contributing factor seems to be the increase in oxidative stress in these carriers during exercise (Das et al., 1993), and both the resultant reactive oxygen species (ROS) induced endothelial dysfunction and adhesion to the capillary endothelium (Chirico et al., 2012; Voskou et al., 2015).

To combat or neutralize the intense production of reactive species, organisms have developed a complex defense system: enzymatic and non-enzymatic antioxidants (Jeong et al., 2012; Narendhirakannan et al., 2013). An important antioxidant enzyme in mitochondria is SOD that converts free radicals to oxygen and hydrogen peroxide. It has three isoforms, with the manganese-dependent SOD (SOD2) being the focus of this study (Church et al., 1992). This enzyme is encoded by a gene that contains five exons and is located at position 25 on the long arm of chromosome 6 (6q25) (Wispé et al., 1989). One of the common polymorphisms of SOD2 (Ala16Val polymorphism) results in a mutation that replaces a cytosine with a thymine in the peptide sequence at the start of this enzyme, causing the original codon GTT (valine) to be converted to GCT (alanine). This variation decreases the transport efficiency of this enzyme into the mitochondria, where it has an active function (Rosenbum et al., 1996). Therefore, individuals carrying the Val (V) allele have a lower enzymatic efficiency than those with the Ala (A) allele and, consequently, their antioxidant capacity is reduced, resulting in a possible increase in their oxidative stress (Duarte et al., 2010; Shimoda et al., 1996). Recent studies compared the presence of the Ala16Val-SOD2 polymorphism in people with asthma (Despotovic et al., 2015), where the V allele was significantly higher and showed that it might be directly linked to carcinogenic processes (Atilgan et al., 2014).

A clinical study demonstrated that the SCT carrier has a higher formation of the reactive species (Eichner, 2010). However, there is still no study linking this factor to the Ala16Val-SOD2 polymorphism, which generates a decrease in the antioxidant potential to correlate with the increase in oxidative stress in these carriers. Therefore, the aim of this study was to analyze the presence of the Val16Ala-SOD2 polymorphism in SCT individuals and to verify its association with oxidative stress biomarkers.

MATERIAL AND METHODS

STUDY POPULATION

Participants for the study were recruited together with the register in the Blood Bank of the Santa Casa de Caridade Hospital of Uruguaiana (State of Rio Grande do Sul/Brazil). A total of 119 individuals were enrolled, 67 in the control group and 52 in SCT group. All individuals were residents in the municipality of Uruguaiana and had a similar lifestyle. The detection of HbS on the Blood Bank screening is performed by hemoglobin electrophoresis. Participants were matched by age and without distinction of gender and ethnicity. Pregnant women were excluded from the study, as were participants taking iron and antioxidant therapy. After providing written informed consent, participants answered a questionnaire to obtain demographic and socioeconomic data and permitted collection of venous blood. Deficient of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in red cells were not detected in both groups.

The research project was approved by the Research Ethics Committee of UNIPAMPA and CONEP under the number 977827.

LABORATORY ANALYSES

Whole blood samples (10 mL) were collected by venipuncture and then stored in two EDTA tubes (Vacutainer-Becton, Dickinson and Company-New Jersey-USA). One of the tubes was prepared for polymorphism analysis, and the other was used to determine hematological parameters and biomarkers of oxidative stress. Whole blood and plasma were fractionated into Eppendorf tubes for further analysis and stored at -70°C .

HEMATOLOGIC PARAMETERS

Blood samples were analyzed immediately after collection. The complete blood count and platelet count were performed using a Sysmex[®] KX 21N automatic counter. Separation of hemoglobin fractions (HbA, HbF, HbS, and HbC) was performed using Bio-Rad[®] D10 High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) equipment.

OXIDATIVE STRESS PARAMETERS

ENZYMATIC AND NON-ENZYMATIC DEFENSES

Catalase (CAT) activities in erythrocytes were determined according to the Aebi method (1984). Packed erythrocytes were hemolyzed by adding 100 volumes of distilled water, then, 20 μL of this hemolyzed sample was added to a cuvette and the reaction was started by the addition of 100 μL of freshly prepared 300 mM H_2O_2 in phosphate buffer (50 mM, pH 7.0) to give a final volume of 1

mL. The rate of H₂O₂ decomposition was measured spectrophotometer at 240 nm during 120 s. The CAT activity was expressed as UI/mg protein.

Superoxide dismutase (SOD) activity was measured in erythrocytes using the Kit RANSOD[®] (Randox Laboratories, UK). This method employs xanthine and xanthine oxidase to produce superoxide radicals which react with 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyltetrazol chloride (INT) to form compound formazan red. The superoxide dismutase activity was measured by the degree of inhibition of this reaction at 505 nm. The SOD activity was expressed as UI/mg protein.

Measurement of glutathione peroxidase (GPx) activity in erythrocytes was determined using the Ransel[®] Kit (Randox Laboratories, UK). GPx catalyzes the oxidation of glutathione (GSH) by cumene hydroperoxide. In the presence of glutathione reductase (GR) and NADPH the oxidized glutathione (GSSG) is immediately converted to the reduced form with a concomitant oxidation of NADPH to NADP⁺.

The quantification of the total glutathione (GSH) levels was taken at 412 nm, observing the appearance of a yellow color oxidation. The standard containing 1 mM GSSG and white were measured separately (Akerboom & Sies, 1981). All assays were performed in triplicate product of 5,5'-bisditio-2-nitrobenzoic acid (DTNB).

OXIDATIVE DAMAGE TO BIOMOLECULES

Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were determined in plasma by the method of Ohkawa and collaborators (1979). In brief, samples were incubated at 100 °C for 60 min in acid medium containing 0.45% sodium dodecyl sulfate and 0.6% thiobarbituric acid. After centrifugation, the reaction product was determined at 532 nm using 1,1,3,3- tetramethoxypropane as standard and the results were expressed as nmol MDA/mL.

Content protein carbonyl was determined as described by Levine and collaborators (1990). The carbonyl protein presence is indicative of oxidation. Plasma samples were added 0.2 mL of trichloroacetic acid, 10% and placed on ice for 5 min. After centrifugation (5 min, 8000), was added 1 mL of 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) in 2 M HCl to 10 mM and samples 1 mL of 2MHCl in white tubes and incubated for 90 min at 37° C. The proteins were dissolved in 6M guanidine and interference was removed after washing with ethanol-ethyl acetate 1:1 (v/v). The extent of the damage will be done by reading absorbance at 370 nm. The results were expressed as nmolcarbonyl/mg protein.

The frequency of micronuclei was evaluated in leukocytes. Global blood was collected and a sample was placed on the surface of the blade and made a smear, the blood was spread over the surface of the blade. After 24 h, the slides were fixed in 96% ethanol for 30 min. The slides were stained with an optic dye and washed in water and put to dry. After drying the cells analyzed were considered as

micronuclei the particles in relation to the main core: not exceed 1/3 of their size, are clearly separated with discernible edges and with the same color and refringence core (Schmid, 1975).

SOD2 POLYMORPHISM ANALYSIS (RS4880)

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN®). SOD2 polymorphism analysis (rs4880) was performed by real time PCR using the Step One™ System (Thermo Fisher Scientific) and Taqman Genotyping Assays (ID: C__8709053_10).

STATISTICAL ANALYSIS

Results were expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Data were plotted in an Excel spreadsheet and then transferred and analyzed by the Graph Pad Prism 5 statistical program. The Hardy-Weinberg equilibrium test was performed using ARLEQUIN software (Geneva, Switzerland). Quantitative variables were analyzed using the ANOVA test with post hoc de Tukey and the chi-square test was used for genotypic comparisons. Statistical analyses were performed where all values of p were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

In this study, the association between the Val16Ala-SOD2 polymorphism and oxidative stress parameters was analyzed. The studied population was in Hardy-Weinberg Equilibrium ($\chi^2 = 3.237$; $p = 0.534$) and presented the following genotypic frequencies: TT 29 (24.4%), TC 69 (58%) and CC 21 (17.6%).

The hematological profile of study participants are shown in Table 1. The control group consisted of 67 individuals, 34 (50.7%) men and 33 (49.3%) women and the mean age of this group was 37.4 ± 11.6 years. The SCT group was composed of 52 participants, of whom 27 (51.9%) were men and 25 (48.1%) were women, with an average age of 35.5 ± 12.3 years. There were no differences between genders and groups ($p = 0.899$). Regarding hematological parameters, there was no significant difference between the groups studied.

Table 1. Hematological profile of the control and SCT groups. Source: the authors.

	Control (n=67)	SCT (n=52)	
Hematological profile	Red Blood Cells ($10^6/\text{mm}^3$)	4.45 \pm 0.43	4.31 \pm 0.63
	Hemoglobin (g/dL)	13.21 \pm 1.14	13.12 \pm 1.25
	Haematocrit (%)	37.14 \pm 3.72	36.83 \pm 4.11
	MCV (fL)	87.31 \pm 3.62	86.11 \pm 5.19
	MCH (pg)	29.34 \pm 3.25	30.70 \pm 3.04
	MCHC (g/dL)	34.4 \pm 1.32	35.71 \pm 1.74
	White Blood Cells ($10^3/\text{mm}^3$)	6.56 \pm 1.65	6.32 \pm 1.72
	Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	249 \pm 65.73	237 \pm 72.81
	HbS (%)	-	42.49 \pm 1.30
	Free iron (mg/dL)	69.54 \pm 16.52	73.83 \pm 20.80

Data expressed as mean \pm standard deviation and analyzed using the Student's t-test for independent samples.

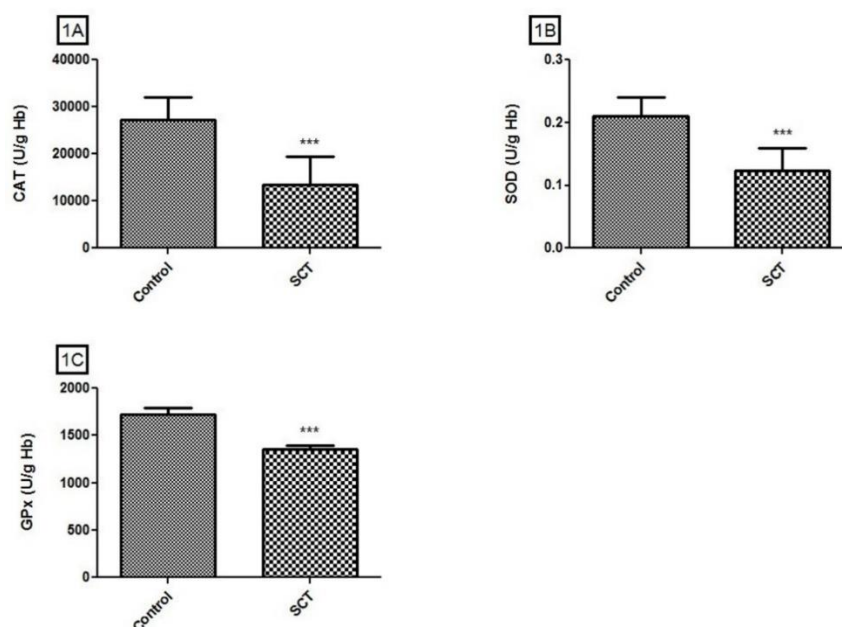


Figure 1. Enzymatic defenses of controls and the sickle cell trait (SCT). Activity of CAT (1A), SOD (1B), and GPx (1C) *** $p < 0.0001$ in relation to the control group. Student's t-test for independent samples. Source: the authors.

The activity of the enzymes catalase (CAT) (Figure 1A), superoxide dismutase (SOD) (Figure 1B) and glutathione peroxidase (GPx) (Figure 1C) between the groups are shown in Figure 1 and is significantly reduced ($p < 0.0001$) in the SCT group.

Figure 2 shows the non-enzymatic antioxidant defenses of the groups studied. It can be observed that the levels of total glutathione (GSH) (Figure 2A) and Total Antioxidant Status (TAS) (Figure 2B) were significantly reduced ($p < 0.0001$) in the group SCT compared with the control group.

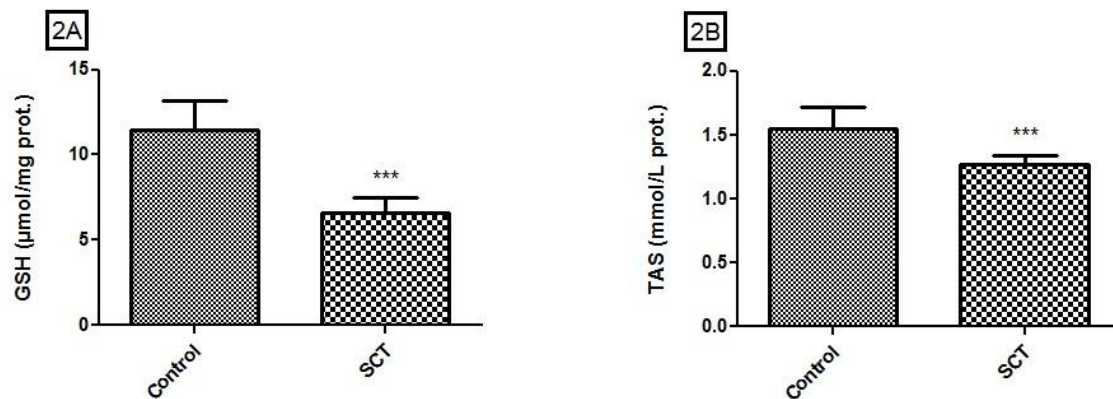


Figure 2. Non-enzymatic defenses of controls and the sickle cell trait (SCT). GSH (2A), and TAS (2B) *** $p < 0.0001$ relative to the control group. Student's t-test for independent samples. Source: the authors.

Figure 3 shows the results obtained for the evaluation of oxidative damage to biomolecules. The content of carbonylated proteins (Figure 3A), TBARS levels (Figure 3B), and micronucleus frequency (Figure 3C) were statistically increased ($p < 0.0001$) in the SCT group when compared to the control group.

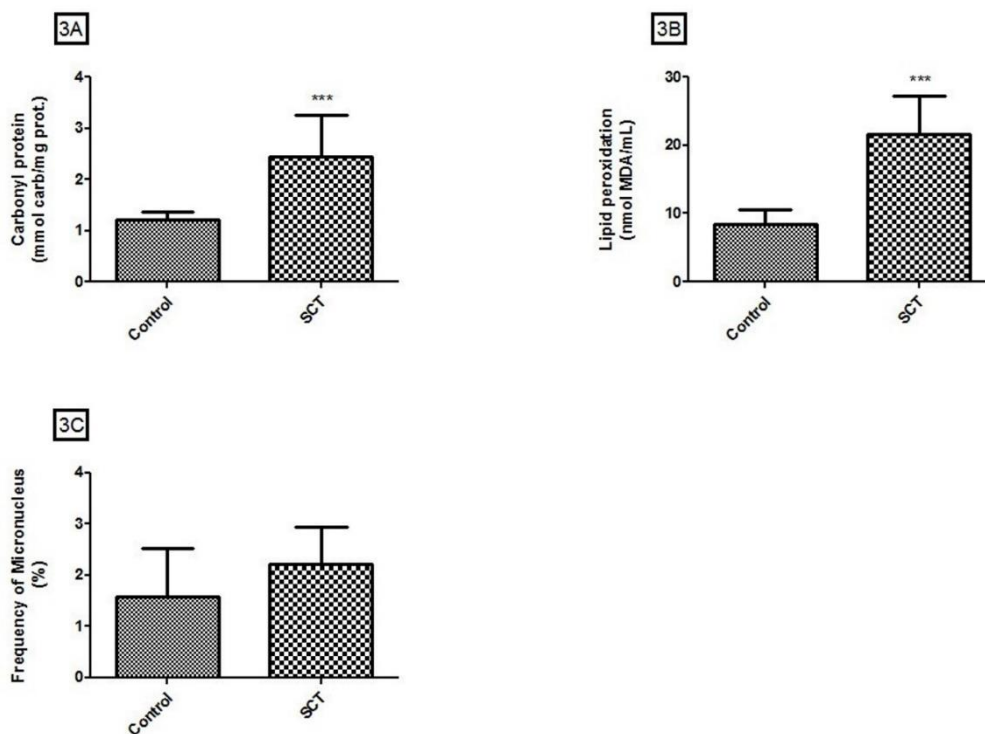


Figure 3. Oxidative damage of controls and sickle cell trait (SCT). Carbonyl (3A), TBARS (2B) *** $p < 0.0001$ relative to the control group; Micronucleus (3C) ** $p < 0.0006$ in relation to the control group. Student's t-test for independent samples. Source: the authors.

The Val16Ala-SOD2 polymorphism genotypes were obtained in the control and SCT groups, and the results are shown in Table 2.

Table 2. Frequencies Genotypes of the Val16Ala-SOD2 polymorphism between the control and SCT groups. Source: the authors.

SOD2	Control (n=67)	SCT (n=52)	p*
TT	14 (20.9)	7 (13.5)	
TC	34 (50.7)	35 (67.2)	
CC	19 (28.4)	10 (19.2)	0.303
TC+CC	53 (79.1)	45 (86.5)	0.291

*Pearson Chi-Square Test.

The comparison between the levels of oxidative stress parameters and the genotypes of the Val16Ala-SOD2 polymorphism was performed between the control and SCT groups and is shown in Table 3, where it is observed that there was a statistically significant difference in the SCT group between the concentrations of catalase ($p = 0.026$) which were higher in the CC genotype when compared to the other genotypes and in GPx which was significantly lower in CC than in TT.

This is a pioneering study that demonstrated that in a group of patients with sickle cell trait it presented higher levels of protein carbonylation and lipid peroxidation, as well as, lower levels of antioxidant defenses when compared to a control group. And that the SOD2 Val16Ala polymorphism affected the antioxidant defenses in sickle cell traits, indicating a possible genetic modulation involved in this process.

The SCT is a heterozygous carrier for the HbS gene and, despite producing a significant amount of mutated hemoglobin (approximately 40%), it does not present important hematological changes, as evidenced in this study and corroborated by other investigations (Naik; Haywood, 2015; Serjeant, 1997). However, studies with patients with SCT have already shown associations with other diseases (Biedrzycki et al., 2006; Saxena et al., 2015) that can affect their quality of life and the condition.

Individuals with SCT have low levels of antioxidant defenses, which further contributes to oxidative stress. In the present study, antioxidant defense indicators were significantly lower in the SCT group. When compared to the control group, the activity of the CAT enzyme in the SCT group was reduced, as well as the GPx activity. These results corroborate with previously published studies, linking SCT patients to physical effort and oxidative stress (Chirico et al., 2012; Eichner, 2010).

Table 3. Genotypes of the Val16Ala-SOD2 polymorphism and levels of oxidative stress parameters of controls and SCT groups. Source: the authors.

Oxidative Stress Biomarkers	Control (n=67)			SCT (n=52)		
	TT (n=14)	TC (n=34)	CC (n=19)	TT (n=7)	TC (n=35)	CC (n=10)
Catalase (CAT) (U/mg Hb)	5750.0 ± 1416.2	5055.9 ± 1061.2	5477.8 ± 1644.4	9729.0 ± 3013.3	9346.7 ± 4037.1	9865.0 ± 4189.7
Superoxide Dismutase (SOD) (U/g Hb)	0.19 ± 0.05	0.19 ± 0.04	0.19 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.14 ± 0.04
Glutathione peroxidase (GPx) (U/g Hb)	1802.4 ± 122.5	1746.7 ± 141.2	1784.0 ± 113.7	1384.6 ± 6.6	1358.5 ± 39.2	1332.2 ± 44.8**
Total glutathione (GSH) (µmol/mg prot)	10.1 ± 0.4	11.6 ± 1.7	11.8 ± 1.3	7.1 ± 1.1	6.6 ± 0.9	6.5 ± 0.5
Total Antioxidant Status (TAS) (mmol/L prot)	1.43 ± 0.07	1.54 ± 0.16	1.37 ± 0.07	1.26 ± 0.08	1.27 ± 0.07	1.19 ± 0.03
Carbonil (mmol carb/mg prot)	5.7 ± 2.7	5.9 ± 2.0	6.4 ± 2.8	2.6 ± 1.9	2.7 ± 1.3	3.2 ± 1.2
TBARS (nmol MDA/mL)	22.3 ± 9.2	22.3 ± 11.2	23.2 ± 8.3	20.3 ± 13.4	23.8 ± 10.9	17.9 ± 6.8
Micronucleus frequency (%)	2.5 ± 0.7	1.61 ± 0.9	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.8	1.9 ± 1.0	2.1 ± 1.2

Data expressed as mean ± standard deviation and analyzed using the ANOVA test with post hoc de Tukey. ** p= 0.021 between CC and TT genotypes in the SCT group.

The SOD enzyme is the first line of defense, as it neutralizes endogenous free radicals, which helps cells to keep the amounts of superoxide anion and hydrogen peroxide low. Similar to catalase, our study demonstrated a significant decrease in SOD activity in the SCT group. SOD activity has already been studied in patients with sickle cell (Schacter et al., 1988), and the results of this study agree with those found in sickle cell and β -thalassemia anemias (Voskou et al., 2015; Taufer et al., 2005).

The denaturation of the hemoglobin molecule, a process that occurs due to the falcization of red blood cells, generates the release of iron and this, in turn, increases the amount of free radicals by acting as a catalyst for biochemical reactions. Oxidative stress impairs the erythrocyte membrane and the production of reactive species is significantly higher in hemoglobinopathies compared with healthy individuals (Bhagat et al., 2012; Finkel; Holbrook, 2000). In the SCT group of this study, it was possible to verify that there was no increase in plasma free iron, by comparing them with the control group. Thus, it is suggested that iron does not participate directly in the oxidative stress pathways in sickle cell carriers in this case.

As the main endogenous intracellular antioxidant, GSH helps prevent cell damage caused during oxidative stress. Levels of GSH analyzed in this study also showed a significant decrease in the SCT group when compared with the control group. These data agree with the findings of other studies involving sickle cell syndromes (Gizi et al., 2011; Hierso et al., 2014).

Total antioxidant status (TAS) evaluates a pool of plasma antioxidants and is a good parameter to evaluate the antioxidant status of each individual. The plasma reduction of TAS has been implicated in several pathologies such as cancer and heart disease (Qasim et al., 2016; Wu et al., 2017). In this study, the SCT group presented significantly reduced levels of TAS compared with the control group. Similar results were also found in another study investigating TAS in sickle cell patients at steady state (Fasola et al., 2007). In this case, patients who had TAS < 1.00 mmol/L had more than three vaso-occlusive crises in one year. The mean TAS of those patients presenting more than three cases of occlusive seizures was significantly lower than those with SCT who had fewer seizures during the same year.

In the present study, the parameters used to evaluate oxidative damage to biomolecules caused by oxidative stress were higher in the group of patients with SCT, such as TBARS and frequency of micronucleus. These results are within the expected range, since they have been reported by other studies in sickle cell patients (Castilhos et al., 2017; Naga et al., 2016) and are associated with numerous diseases described in the literature, such as hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, and cancer, for example (Duarte et al., 2010; Sundararajan et al., 2017; Walter et al., 2004).

Proteins are immediate targets of reactive species. When the side chains of proteins are oxidized, carbonyl groups are produced, which serve as the most common markers of oxidative damage to proteins (Levine et al., 1990). In the SCT group of this study, there was an increase in the amount of carbonyl groups, when compared with the control group. This factor also corroborates the findings of other studies in patients with sickle cell anemia (Manfredini et al., 2008; Bhagat et al., 2012).

The transport of manganese-dependent SOD to mitochondria occurs through specific encoding in the nucleotide sequence. The polymorphism studied here replaces a thymine (T) with a cytosine (C) in that sequence, causing the original GTT codon (valine) to be converted into GCT (alanine). This variation leads to reduced transport efficiency of the MnSOD valine variant to the mitochondria compared to the alanine variant (Rosenblum et al., 1996; Shimoda et al., 1996). Despite the higher efficiency of the T allele, studies have described an association between cancer and this variant (Mikhak et al., 2008; Bica et al., 2009). It is believed that this phenomenon occurs due to the greater efficiency of SOD2, which, if not accompanied by an increase in the levels of CAT and GPX, or of non-enzymatic antioxidant compounds stored in the cell, results in the excessive generation of H₂O₂. Hydrogen

peroxide can react with transition metals via the Fenton reaction, resulting in the radical OH^\bullet , which is a strongly mutagenic radical and against which the organism has no defense mechanisms.

However, GPx was significantly lower in the CC genotype than in the TT genotype among patients with sickle cell trait. This data suggests that the CC genotype that does not have a functioning SOD2, has less GPx activity (Figure 1C) and a lower level of GSH (Figure 2A), a substrate for enzymatic action. And the low enzymatic activity of both CAT, SOD and GPx leads to oxidative damage in biomolecules such as protein and lipids (Figures 3A and 3B) as noted.

Studies have suggested that the Val16Ala-SOD2 polymorphism is associated with certain types of diseases that are induced by oxidative damage suggested a 1.5 times greater chance of patients with the VV genotype being obese than in CC and CT subjects. Complementing the above, Duarte et al. (2010), in a study with hypercholesterolemic patients, demonstrated that VV allele carriers are more predisposed to increased oxidative stress. Other authors (Despotovic et al., 2015; Fujimoto et al., 2010; Souiden et al., 2016) associated the MnSOD polymorphism and its T allele as risk factors for certain health conditions, such as cardiovascular diseases and asthma.

A recent study of Farias et al. (2018) investigated the association of the SOD2 polymorphism and SOD activity with the vaso-occlusive crisis and acute splenic sequestration in children with sickle cell anemia. The CT and CC genotypes were associated with lower SOD activity compared with the TT genotype. Other data shows that CT and CC were more frequent in patients with vaso-occlusive crisis or acute splenic sequestration. These results suggest that the SOD2 polymorphism associated with low SOD activity could be a susceptibility factor for these events.

Analysis of the polymorphism showed 96% of the CT genotype and 4% of the CC genotype in the control group, 21% of the CC genotype, and 79% of the CT genotype in the SCT group. However, none of the patients with the SCT belonged to the TT genotype, which does not allow the analysis of this probable association.

Another issue that may be involved with the low gene frequency of the T allele in this study is the low penetrance of this gene in the population. However, this question remains largely unanswered by current studies. Penetrance of a gene is the percentage of individuals in a population with a given allele (both dominant and recessive) that exhibit the phenotype associated with it. In the existing literature, there are differences among results, depending on the study population. In the study by Mao et al. (2010) associating Val16Ala-SOD2 and risk factors for prostate cancer, it was suggested that the allele Alanine has a low penetrance, especially in Caucasians. In contrast, the Cox et al. (2006) study in breast cancer patients associated the presence of two polymorphisms (including the MnSOD polymorphism) and pointed to the T allele as a low penetrance allele. Thus, evidence may suggest the low penetrance of the T allele in certain situations and populations as an underlying cause responsible

for its low allelic frequency in the MnSOD polymorphism. Therefore, it is emphasized that there is still much to be studied and investigated regarding the Val16Ala-SOD2 polymorphism and its associations.

Concludedes SCT have increased oxidative stress evidenced by the reduction of antioxidant defenses and increased oxidative damage to biomolecules. Val16Ala-SOD2 polymorphism seems to be associated with GPx activity analyzed in this pioneering study.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Aebi H (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymol.*, 105: 121–126.
- Akerboom TP, Sies H (1981). Assay of glutathione, glutathione disulfide, and plutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol.*, 77: 373–382.
- Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Kolukcu E, Erdemir F, Ozyurt H, Erkorkmaz U (2014). The Relationship between ALA16VAL Single Gene Polymorphism and Renal Cell Carcinoma. *Adv Urol.*, 932481: 1-5.
- Behera S, Dixit S, Bulliyya G, Kar SK (2012). Vitamin A status and hematological values in sickle cell disorder cases. *Indian J Med Sci*, 66(7–8): 169–174.
- Bhagat S, Patra PK, Thakur AS (2012). Association of inflammatory biomarker C-reactive protein, lipid peroxidation and antioxidant capacity marker with HbF level in sickle cell disease patients from Chattisgarh. *Indian J Clin Biochem.*, 27(4):394–399.
- Bica C, de Moura da Silva L, Toscani N, da Cruz I, Sá G, Graudenz M, Zettler CG (2009). MnSOD gene polymorphism association with steroid-dependent cancer. *Pathol Oncol Res.*, 15(1): 19–24.
- Biedrzycki O, Gillespie H, Lucas S (2006). Sudden death in a patient newly diagnosed with diabetes having hyperosmolar non-ketotic acidosis with sickle cell trait. *J Clin Pathol.*, 59: 882–883.
- Castilhos LG, de Oliveira JS, Adefegha SA, Magni LP, Doleski PH, Abdalla FH, de Andrade CM, Leal DBR (2017) Increased oxidative stress alters nucleosides metabolite levels in sickle cell anemia. *Redox Rep*, 16: 1–9.
- Chakravorty S, Williams TN (2015). Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child*, 100: 48–53.
- Chirico EN, Martin C, Faës C, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Aufradet E, Dubouchaud H, Francina A, Canet-Soulas E, Thiriet P, Messonnier L, Pialoux V (2012). Exercise training blunts oxidative stress in sickle cell trait carriers. *J Appl Physiol*, 112(9): 1445–1453.
- Church SL, Grant JW, Meese EU, Trent JM (1992). Sublocalization of the gene encoding manganese superoxide dismutase (MnSOD/SOD2) to 6q25 by fluorescence in Situ hybridization and somatic cell hybrid mapping. *Genomics*, 14(3): 823–825.

- Cox DG, Tamimi RM, Hunter DJ (2006). Gene × Gene interaction between MnSOD and GPX-1 and breast cancer risk: a nested case-control study. *BMC Cancer*, 6(217): 1–3.
- Das SK, Hinds JE, Hardy RE, Collins JC, Mukherjee S (1993). Effects of physical stress on peroxide scavengers in normal and sickle cell trait erythrocytes. *Free Radic Biol Med.*, 14: 139–147.
- Farias Jr. CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA (1995). Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol.*, 19(1): 1–11.
- Despotovic M, Stoimenov TJ, Stankovic I, Pavlovic D, Sokolovic D, Cvetkovic T, Kocic G, Basic J, Veljkovic A, Djordjevic B (2015). Gene Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha and Antioxidant Enzymes in Bronchial Asthma. *Adv Clin Exp Med.*, 24(2): 251–256.
- Duarte MMMF, Moresco RN, Duarte T, Santi A, Bagatini MD, Da Cruz IBM, Schetinger MR, Loro VL (2010). Oxidative stress in hypercholesterolemia and its association with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism. *Clin Biochem*, 43(13–14): 1118–1123.
- Eichner ER (2010). Sickle Cell Trait in Sports. *Curr Sports Med Rep.*, 9(6): 347–351.
- Farias I, Mendonça-Belmont T, da Silva A, do Ó K, Ferreira F, Medeiros F, da Silva Vasconcelos LR, Bezerra M, da Silva Araújo A, de Moura P, Hatzlhofer B, Dos Anjos A, de Mendonça Cavalcanti M (2018). Association of the SOD2 Polymorphism (Val16Ala) and SOD Activity with Vaso-occlusive Crisis and Acute Splenic Sequestration in Children with Sickle Cell Anemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 10(1), e2018012.
- Fasola F, Adedapo K, Anetor J, Kuti M (2007). Total antioxidants status and some hematological values in sickle cell disease patients in steady state. *J Natl Med Assoc.*, 99(8): 891–894.
- Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF (2010). Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, 32(3): 203–208.
- Finkel T, Holbrook NJ (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408: 239–247.
- Fujimoto H, Kobayashi H, Ogasawara K (2010). Association of the manganese superoxide dismutase polymorphism with vasospastic angina pectoris. *J Cardiol*, 55(2): 205–210.
- Gizi A, Papassotiriou I, Apostolakou F, Lazaropoulou C, Papastamataki M, Kanavaki I, Kalotychoy V, Goussetis E, Kattamis A, Rombos I, Kanavakis E (2011). Assessment of oxidative stress in patients with sickle cell disease: The glutathione system and the oxidant-antioxidant status. *Blood cells, molecules & diseases*, 46(3), 220–225.
- Hierso R, Waltz X, Mora P, Romana M, Lemonne N, Connes P, Hardy-Dessources MD (2014). Effects of oxidative stress on red blood cell rheology in sickle cell patients. *Br J Haematol.*, 166(4): 601–606.


- Jeong E, Liu M, Sturdy M, Gao G, Sovari AA, Dudley SC (2012). Metabolic Stress, Reactive Oxygen Species, and Arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol.*, 52(2): 454–463.
- Kotila TR (2016). Sick Cell Trait: A Benign State?. *Acta Haematol.*, 136: 147–151.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, 186: 464–478.
- Manfredini V, Lazzaretti LL, Griebeler IH, Brandão VDM, Benfato MS, Santin AP, Brandão VDM, Wagner S, Castro SM, Peralba MCR, Benfato MS (2008). Blood Antioxidant Parameters in Sick Cell Anemia Patients in Steady State. *J Natl Med Assoc*, 100(8): 897–902.
- Mao C, Qiu LX, Zhan P, Xue K, Ding H, Du FB, Li J, Chen Q (2010). MnSOD Val16Ala polymorphism and prostate cancer susceptibility: A meta-analysis involving 8,962 Subjects. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 136(7): 975–979.
- Mathew R, Huang J, Wu JM, Fallon JT, Gewitz MH (2016). Hematological disorders and pulmonary hypertension. *World J Cardiol*, 8(12): 703–718.
- Mikhak B, Hunter D, Spiegelman D, Platz E, Wu K, Erdman JJ, Giovannucci E (2008). Manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism, interactions with carotenoid levels and prostate cancer risk. *Carcinogenesis*, 29(12): 2335–2340.
- Naga MBSS, Gour S, Nallagutta N, Ealla KKR, Velidandla S, Manikya S (2016). Buccal micronucleus cytome assay in sickle cell disease. *J Clin Diagnostic Res.*, 10(6): 62–64.
- Naik RP, Haywood Jr. C (2015). Sick cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Am Soc Hematol.*, 2015(1): 160–167.
- Narendhirakannan RT, Hannah MAC (2013). Oxidative stress and skin cancer: An overview. *Indian J Clin Biochem.*, 28(2): 110–115.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979). Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem.*, 95: 351–358.
- Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC (1949). Sick Cell Anemia, a Molecular Disease. *Science (80-)*, 110: 543–548.
- Qasim M, Bukhari SA, Ghani MJ, Masoud MS, Huma T, Arshad M, Haque A, Ibrahim Z, Javed S, Rajoka MI (2016). Relationship of oxidative stress with elevated level of DNA damage and homocysteine in cardiovascular disease patients. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 29(6 Suppl): 2297–2302.
- Rosenblum JS, Gilula NB, Lerner RA (1996). On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 93: 4471–4473.

- Saxena P, Dhiman P, Bihari C, Rastogi A (2015). Sickle Cell Trait Causing Splanchnic Venous Thrombosis. *Case Reports Hepatol.*, 2015: 10–13.
- Schacter L, Warth JA, Gordon EM, Prasad A, Klein BL (1988). Altered amount and activity of superoxide dismutase in sickle cell anemia. *FASEB J.*, 2(3): 237–243.
- Schmid W (1975). The micronucleus test. *Mutat Res.*, 31: 9.
- Serjeant GR (1997). Sickle-cell disease. *Lancet.*, 350: 725–730.
- Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y (1996). Structural Dimorphism in the Mitochondrial Targeting Sequence in the Human Manganese Superoxide Dismutase Gene. *Biochem Biophys Res Commun.*, 226: 561–565.
- Souiden Y, Mallouli H, Meskhi S, Chaabouni Y, Rebai A, Chéour F, Mahdouani K (2016). MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity. *Biol Res.*, 49(2): 1–12.
- Sundararajan SK, Natarajan PS, Kanchana (2017). Micronucleus Assay in Urothelial Cells in Cancer Cervix. *J Clin Diagnostic Res.*, 11(3): 1–3.
- Taufer M, Peres A, de Andrade VM, de Oliveira G, Sá G, do Canto ME, dos Santos AR, Bauer ME, da Cruz IB (2005). Is the Val16Ala manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(4): 432–438.
- Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M (2015). Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox Biol.*, 6: 226–239.
- Walter MF, Jacob RF, Jeffers B, Ghadanfar MM, Preston GM, Buch J, Mason RP, PREVENT study (2004). Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a longitudinal analysis of the PREVENT study. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(10): 1996–2002.
- Wispé JR, Clark JC, Burhans MS, Kropp KE, Korfhagen TR, Whitsett JA (1989). Synthesis and processing of the precursor for human mangano- superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta*, 994(1): 30–36.
- Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, Liao Y, Xiang M, Huang Q, Wang D, Du XB (2017). Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 12(1): 1–13.

Plantas Medicinais: potencial para o desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos


Recebido em: 23/08/2020


Aceito em: 09/09/2020


 10.46420/9786588319253cap3

Marcos Vinicius Soares Silva^{1*} 

Maria Cristiane Aranha Brito² 


Jandir Saraiva Sales³ 

Odaír dos Santos Monteiro⁴ 

Saulo José Figueiredo Mendes⁵ 

Thiago Azevedo Feitosa Ferro⁵ 

Flavia Maria Mendonça do Amaral¹ 

Denise Fernandes Coutinho¹ 

INTRODUÇÃO

O uso de antimicrobianos visa primordialmente tratamento de infecções, diminuindo ou eliminando os organismos patogênicos e, se possível, preservando a microbiota normal. Entretanto, devido ao uso inadequado de tais na saúde humana e animal, na produção de alimentos e, ainda com medidas inapropriadas para controle das infecções acabaram por agravar a situação da resistência bacteriana aos antimicrobianos existentes, tornando necessário Pesquisa & Desenvolvimento (P & D) de novos fármacos (Melo et al., 2012; Schimith et al., 2018).

Resistência aos antimicrobianos refere-se à capacidade de um microrganismo sobreviver à ação de uma droga antimicrobiana, uma vez que esta foi efetiva no tratamento de infecções. Considerando essa problemática da resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis no mercado e a necessidade da P & D de novos produtos antimicrobianos, os recursos naturais, com ênfase as espécies vegetais, merecem destaque visto a diversidade da flora no Brasil, associada à rica cultura de utilização de plantas para curar problemas infecciosos pela população; com potencial antimicrobiano já evidenciado em estudos científicos (Levin-Reisman et al., 2017; CDC, 2018).

Dentre os compostos produzidos pelas plantas, os óleos essenciais apresentam diversas aplicações farmacológicas, sendo caracterizados por serem biodegradáveis, normalmente de baixa toxicidade

¹ Programa de Pós-Graduação de Saúde e Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil;

² Faculdade Uninassau São Luís, Maranhão, Brasil;

³ Exército Brasileiro, Altamira, Pará, Brasil;

⁴ Departamento de Química, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil;

⁵ Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil;

*Autor de correspondência: vinicius.soares@ufpa.br

frente a mamíferos, podendo desempenhar proteção de culturas agrícolas, com a vantagem de não se acumularem no ambiente e terem largo espectro de ação diferente dos produtos sintéticos. Considerando a necessidade de novos produtos antimicrobianos e o destaque do potencial da espécie vegetal e seus produtos na P & D por novas opções terapêuticas, o presente trabalho apresenta espécies vegetais medicinais brasileiras e produtos de compostos isolados com potencial de geração de novos produtos biotecnológicos (Simões et al., 2017).

ATIVIDADE E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os antimicrobianos são medicamentos que seletivamente destroem ou inibem o crescimento de microrganismos susceptíveis. Enquanto a resistência aos antimicrobianos é definida como a habilidade de um microrganismo crescer ou sobreviver na presença de um antimicrobiano na concentração que geralmente seria o suficiente para inibir ou matar o ser vivo da mesma espécie. (OMS, 2018)

A resistência antimicrobiana é um processo natural que ocorre geralmente por mudança no material genético do microrganismo tendo sido registrado pela primeira vez na década de 1940. Entretanto, o uso errado de antimicrobianos, em humanos e animais, tem acelerado o processo. Além disso, controle de infecções ineficientes, condições sanitárias inadequadas e manuseamento de comida inapropriado estimulam o aumento da resistência antimicrobiana. Novos mecanismos de resistência estão emergindo e se espalhando pelo mundo ameaçando a habilidade humana de tratar infecções comuns. Com isso, procedimentos como: transplante de órgãos, quimioterapia e grandes cirurgias se tornam de alto risco. Além disso, o fenômeno da resistência eleva os custos do serviços em saúde e impacta em hospitalizações por mais tempo e aumento da mortalidade (Mota, 2014; Loureiro et al., 2016).

Há uma demanda mundial para mudança de como são prescritos e usados os antibióticos. Sendo necessário, além disso, a mudança de comportamento em relação à resistência antimicrobiana para enfrentar essa ameaça. Como exemplo dessas mudanças comportamentais, merece destaque aumento da vacinação como forma de evitar contaminação em massa ou endêmica, lavagem das mãos constante e adequada, uma boa higiene de alimentos e o uso de preservativo (OMS, 2018).

A resistência antimicrobiana é perceptível em todos os países do mundo. Devido a globalização e diminuição das distâncias com deslocamentos constante de pessoas, animais e mercadorias a resistência antimicrobiana pode se espalhar rapidamente em nível mundial. Para *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)(2018), a luta frente a esta ameaça deve ser prioridade na saúde pública e requer colaboração de todos os setores para detecção, prevenção em resposta a este problema. Este fenômeno dificulta o controle de doenças infecciosas, favorece o aumento de morbimortalidade, diminuiu a

eficácia terapêutica, ocasionando riscos com relação à segurança do paciente e entre pacientes, além de elevar os custos no cuidado em saúde, sendo, portanto, considerado sério problema de saúde pública (Rodrigues et al., 2018).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em se tratando de resistência bacteriana, os microrganismos mais frequentes em infecções hospitalares no Brasil entre os anos de 2012 a 2015 foram *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, cabe ressaltar que *Staphylococcus aureus*, se apresenta em 60% dos casos isolados como resistentes a oxacilina (MRSA) (Mota, 2014; Alves, 2018).

Staphylococcus aureus, pertence à família *Staphylococcaceae*, é um microrganismo comensal que coloniza o nariz de cerca de 30% das pessoas, causando várias doenças, como por exemplo infecções de pele, sepse, pneumonia, endocardite, osteomielite e fasciíte necrosante, podendo algumas doenças serem fatais; com eficiente patogenicidade atribuída devido a uma série de fatores de virulência que cepa apresenta (Jenul; Horswill, 2019; Suresh; Biswas; Biswas, 2019).

Todas as pessoas estão suscetíveis a esta infecção, embora certos grupos estejam em maior risco, incluindo pessoas com condições crônicas como diabetes, câncer, doença vascular, eczema, doença pulmonar e pessoas que injetam drogas. O risco de infecção mais grave por *Staphylococcus aureus* é maior em hospitais, especialmente, para pacientes em unidades de terapia intensiva (UTIs), pacientes submetidos a certos tipos de cirurgias e pacientes com dispositivos médicos inseridos em seus corpos, além de pacientes imunocomprometidos (CDC, 2011).

Escherichia coli, pertence à família Enterobacteriaceae, é uma bactéria comumente encontrada no intestino de humanos e animais de sangue quente. A maioria das cepas de *Escherichia coli* é inofensiva. No entanto, devido sua importância para saúde pública é uma das espécies mais pesquisadas no mundo. Algumas cepas de *Escherichia coli* enteropatogênicas (EPEC), estão entre os principais agentes de doenças de origem alimentar nos Estados Unidos (Mota, 2014; Drumond et al., 2018), mas também destacam-se como cepas patogênicas como *Escherichia coli* uropatogênicas (UPEC), que são as mais prevalentes em infecções no trato urinário (Shah et al., 2019), e *Escherichia coli* extraintestinal (ExPEC), responsáveis por causar meningites e sepses (Xavier, 2020). *Escherichia coli* apresenta resistência à um dos medicamentos mais utilizados no tratamento de infecções urinárias, como fluorquinolona. Em muitos países o tratamento já é ineficaz em mais da metade dos pacientes (Fasugba et al., 2015).

Pseudomonas aeruginosa, família *Pseudomonadaceae*, é um bacilo Gram-negativo não fermentador de glicose e anaeróbico facultativo que pode ser encontrado em vegetais, solo e água. O biofilme bacteriano da *Pseudomonas aeruginosa* aumenta sua patogenicidade sendo frequentemente associada com infecções nosocomiais (Barbosa; Cominali, 2017). Dentre os agravos destas infecções destacam-se a sepse,

pneumonia e infecções após cirurgias que podem ser fatais. As infecções hospitalares por *Pseudomonas* estão se tornando mais difíceis de tratar devido ao aumento da resistência a antibióticos (CDC, 2013).

Klebsiella pneumoniae, família Enterobacteriaceae, é caracterizada como um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, capaz de causar infecções graves, especialmente, em pacientes imunocomprometidos sendo uma das principais causas de infecções hospitalares, como pneumonia, infecções da corrente sanguínea e infecções em recém-nascidos e pacientes em unidades de terapia intensiva (Gomes; Casalini, 2018). Apesar de *Klebsiella pneumoniae* se apresentar como uma infecção primária, a maioria dos casos são em pacientes que já apresentam algum agravo. As cepas de *Klebsiella pneumoniae* vem apresentando altos níveis de resistência aos antibióticos chegando a 61,4% para multirresistente (MDR), 22% para extensivamente resistente a medicamentos (XDR) e 1,8% para pan-resistente a medicamentos (PDR) (Valenzuela-Valderrama; González; Palavecino, 2019).

ESPÉCIES VEGETAIS COMO FONTES DE NOVOS FÁRMACOS

A pesquisa com plantas medicinais foi intensificada na década de 90 com grande avanço na área devido as comprovações científicas da efetividade de compostos de interesse terapêutico. A maioria da população mundial, cerca de 80%, utiliza da medicina tradicional para atender as necessidades básicas de saúde, sendo comum nessa terapia a utilização de plantas medicinais e seus extratos e princípios ativos para tratamento (Costa-Lotufo et al., 2010).

O Brasil apresenta uma das maiores biodiversidades do planeta, classificado como megadiverso, com potencial para exploração comercial, podendo fornecer matérias-primas de interesse para indústrias farmacêuticas, alimentícia e de cosméticos. Essa demanda impulsiona as investigações científicas e a busca por produtos naturais de interesse (Joharchi; Amiri, 2012; Turri, 2018).

Na biota do Brasil, estima-se 170 a 210 mil espécies, ou seja, 13% da riqueza mundial. Deste total, 32 mil destacam-se como Angiospermas que apresenta em destaque as famílias Fabaceae, Orchidaceae, Asteraceae, Rubiaceae, Melastomataceae, Bromeliaceae, Poaceae, Myrtaceae, Euphorbiaceae e Malvaceae, que, juntas, agregam quase metade da riqueza do conjunto das Angiospermas (Stehmann; Sobral, 2017).

O estado do Maranhão, pertencente a Amazônia Legal, assim como o Brasil também apresenta grande diversidade biológica, especialmente distribuída nos biomas Cerrado (64% do Estado), Amazônia (35%) e Caatinga (1%) que compõem um mosaico de paisagens. Apesar dessa área extensa de vegetação, ainda é pouco explorada e/ou conhecida (Araujo et al., 2016). Além da importância biológica, esses biomas apresentam uma grande importância social, pois comunidades dependem desses recursos para sobrevivência (Brasil, 2014; Araujo et al., 2016).

Apesar da megadiversidade presente no Brasil, apenas 25% dos medicamentos fitoterápicos registrados são provenientes de espécies vegetais presentes na América do Sul, demonstrando o aproveitamento ineficiente da matéria-prima que se encontra à disposição (Carvalho et al., 2008; Rodrigues, 2016). De modo geral, quando utilizadas de forma racional as plantas medicinais podem trazer muitos benefícios à saúde devido a pluralidade de usos terapêuticos em função da complexidade de seus componentes químicos. Assim, a Fitoterapia, terapia fundamentada no uso de plantas medicinais vem aumentando nas últimas décadas, onde cerca de 40% da população utiliza regularmente plantas medicinais e preparações derivadas sob o rótulo de seguros. Entretanto, na maioria das vezes, não há comprovação de propriedades farmacológicas e toxicológicas, sendo seu uso estritamente empírico (Araújo et al., 2014).

Vale ressaltar, que o uso terapêutico deve ser alicerçado por estudos científicos de validação para garantir a eficácia e, principalmente, a baixa ou ausência de toxicidade. Esses estudos iniciam com as investigações etnodirigidas (etnobotânicas e etnofarmacológicas), que garante o conhecimento das plantas utilizadas pelas comunidades tradicionais, além de seus preparos e indicações, sendo considerado um critério para seleção de plantas a serem estudadas para fins de comparação de suas atividades (Silva et al., 2018).

Dessa forma, destaca-se a importância da validação completa do uso terapêutico para garantir a segurança e eficácia na utilização das plantas para fins medicinais. Apesar dessa ampla utilização de plantas no tratamento de doenças, ressalta-se, mais uma vez, ser de suma importância que a espécie sejam validadas cientificamente para garantir a eficácia e segurança no tratamento, além da confirmação de sua qualidade. Assim, são essenciais estudos etnodirigidos, farmacognósticos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacotécnicos para a determinação da atividade biológica de novos compostos, além da identificação de marcadores analíticos e/ou utilizados em testes de qualidade para a confirmação da integridade dessas drogas vegetais (Aranha Brito et al., 2016; Simões et al., 2017).

As plantas apresentam um complexo metabolismo, sendo formada por metabólitos primários e secundários. Sendo os metabólitos secundários os principais responsáveis pelas ações biológicas, sendo biossintetizados a partir de 4 rotas: acetato malonil, acetato mevalonato, metil-eritrol fosfato (MEP) e via chiquimato. As principais classes de metabólitos secundários de interesse para a indústria farmacêutica são alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas, terpenos, antraquinonas, fenilpropanoides, glicosídeos ardiotônicos dentre outros. E dentre essas classes, merece destaque os óleos essenciais que são compostos principalmente por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, com potencial para desencadear diversas ações biológicas (Simões et al., 2017).

ÓLEO ESSENCIAL

Os óleos essenciais são produtos proveniente de diversas partes da planta que possuem composição química complexa e variável garantindo vantagens adaptativas aos vegetais em relação ao meio que estão inseridos. A composição química pode variar entre as espécies e partes de um mesmo vegetal e/ou de acordo com sazonalidade, local de cultivo, condições de coleta, estabilização e estocagem entre outros fatores (Miranda et al., 2016).

No reino vegetal, várias plantas se destacam por apresentarem biossíntese para formação de componentes de óleo essenciais que se caracterizam por serem voláteis, justificando sua denominação também como óleos voláteis. Seu aroma, normalmente agradável, permite sua utilização na culinária como temperos, e cada vez mais, vem sendo explorados na indústria de um modo geral. As família dentre as Angiospermas que se caracterizam por apresentar espécies aromáticas, ou seja, que produzem componentes de óleos essenciais são: Piperaceae, Asteraceae, Lauraceae, Myrtaceae, Lamiaceae, Annonaceae e Euphorbiaceae. Os compostos aromáticos estão presentes nas diversas partes das plantas, tais como, raiz, madeira, casca, folhagem, flor, fruta, semente, etc. (Pandey et al., 2020).

Os óleos essenciais estão localizados nos tricomas nas plantas que, ao serem rompidos, naturalmente ou de forma intencional, no processo de extração do óleo, liberam uma nuvem aromática ao seu redor (Moretto; Bueno; Morais, 2015). Existem vários métodos de extração para os óleos essenciais, no entanto do ponto de vista comercial e para fins científicos destaca-se o método de hidrodestilação utilizando o aparelho de Clevenger, que permite a extração do óleo que se separa da camada aquosa que normalmente é denominada águas aromáticas ou hidrolatos, e também apresenta interesse comercial. O tempo de destilação pode interferir no rendimento e composição do óleo essencial, bem como na atividade biológica, sendo preconizado 2 horas o tempo padrão. Há recomendação para que o óleo essencial seja armazenado em frasco âmbar hermeticamente fechado sob refrigeração e sem exposição a luz para garantir a preservação dos componentes químicos. Dentre as metodologias utilizadas para identificar os compostos, a que se destaca é a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM), necessitando ainda, por vezes, a utilização de técnicas complementares (Figueiredo; Pedro; Barroso, 2017).

De acordo com Pereira Junior (2018), as substâncias químicas que compõem os óleos essenciais são classificadas em derivados de fenilpropanoides e derivados terpenoides, predominantemente monoterpenos e sesquiterpenos. Os fenilpropanoides são derivados da via chiquimato e se caracterizam por apresentar esqueleto C_6C_3 e os todos os terpenoides são gerados a partir da condensação de unidades de isopreno que podem ser originados a partir de duas rotas: acetato mevalonato ou metil-eritrol fosfato, também denominada xilulose 5-fosfato (Simões et al., 2017).

Dos mais de 3000 óleos essenciais produzidos por plantas, apenas cerca de 300 são importantes do ponto de vista comercial. A produção mundial de óleo essencial por ano é de cerca de 40.000-60.000

t com um valor de mercado de cerca de \$700 milhões de dólares. No Brasil, a produção iniciou na segunda década do século XX, baseado na exploração de espécies nativas como pau-rosa (*Aniba rosaedora* Duck (Lauraceae)), que origina um óleo de valor para indústria de perfumaria, para atender o mercado internacional. Além do interesse para obtenção de compostos aromáticos para a produção de perfumes e cosméticos, os óleos essenciais também estão sendo estudados devido atividades biológicas podendo serem empregados como insumos para a indústria farmacêutica (Takeara et al., 2017).

PLANTAS E SEUS PRODUTOS DERIVADOS COM POTENCIAL PARA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE ANTIMICROBIANO

No Brasil, a família Myrtaceae apresenta 23 gêneros e cerca de 1000 espécies, sendo *Myrcia* um dos gêneros de maior distribuição (Sobral *et al.*, 2015). No Maranhão, parte integrante da Amazônia Legal, são registrados para essa família cerca de 64 espécies (Morais; Conceicao; Nascimento, 2014).

As espécies do gênero *Myrcia*, família Myrtaceae, tem sido reconhecidas como fonte de óleos essenciais, composta por basicamente monoterpenos e sesquiterpenos, predominantemente. Como compostos não-voláteis destacam-se, deste gênero, os flavonoides, taninos, derivados da acetofenona e triterpenos. Estudos demonstram que os óleos extraídos de espécies do gênero *Myrcia* demonstraram atividades anti-inflamatória, antinociceptiva (Santos et al., 2014; Silva, 2019), antifúngica (Sampaio et al., 2020), antioxidante (Calao, 2014), antimicrobiana (Alarcón et al., 2009; Silva; Van Den Berg, 2010; Tenorio et al., 2011; Uetanabaro; Lucchese, 2013); anticâncer (Stefanello et al., 2011) e larvicida (Lima et al., 2011), enquanto os extratos demonstram ação hipoglicemiante (Vareda et al., 2014), anti-hemorragica (Sousa et al., 2013), antioxidante (Salvador et al., 2011) e efeito hepatoprotetor (Alcântara; Borges; Paula, 2012), além de potencial alelopático, os extratos também apresentam atividade anticâncer (Fouche et al., 2008). Compostos isolados desses óleos essenciais, por exemplo, o cariofileno, também apresentam atividades biológicas como antimicrobianos e anti-inflamatórios (Carvalho et al., 2018; Xavier, 2019).

O gênero *Myrcia*, destacando a espécie *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. apresenta domínio fitogeográficos na Amazônica, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica e, sendo amplamente distribuída em todas as regiões brasileiras (Sobral et al., 2015, Flora do Brasil, 2020). Rosário (2012) menciona que apesar de *Myrcia guianensis* ter sido originalmente descrita a partir do material procedente da Guiana Francesa, os biomas Amazônia e, principalmente, Mata Atlântica constituem o centro de distribuição da espécie.

Myrcia guianensis apresenta 141 sinonímias científicas (Pereira Junior, 2018). Conhecida popularmente como pedra-ume-caá, goiabinha ou guamirim, *Myrcia guianensis* apresenta porte arbustivo com até 8 metros de altura, inflorescência em panículas, quase sempre irregular, terminal e muitas vezes

alterada, com grupos de flores, se houver mais de um, tendendo a serem agregados e as folhas individuais sésseis ou com pedicelo curto, podendo apresentar flores amarelo-claras ou alvo e aromáticas; estames alvos e vistosos e o fruto avermelhado quando imaturo e quando maduro preto ou vermelho-escuro (Cascaes et al., 2015; Silva et al., 2015a).

O uso popular desta espécie vegetal é através da maceração das folhas para neutralizar veneno de cobra por habitantes da Amazônia (Cascaes et al., 2015). O extrato de *Myrcia guianensis* apresenta resultados promissores frente leucemia (Dos Santos et al., 2018), como anti-hemorragico (Sousa et al., 2013), com potencial alelopático (Souza Filho et al., 2006) e capacidade antioxidante (Bernardes et al., 2018). Portanto, além desta espécie tem sua importância ratificada uma vez que se apresentar em todas as regiões do Brasil é bem reconhecida pelo uso popular, além da comprovação dos seus efeitos biológicos por estudos de validação.

A espécie *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. possui diversas indicações terapêuticas e é encontrada na Amazônia Legal, podendo ser cultivada para fins comerciais (Morais; Conceicao; Nascimento, 2014; Cascaes et al., 2015). A utilização de partes da planta na comunidade sinaliza para a importância da investigação científica, visando avaliar seus efeitos nas terapias e, assim, validar seu uso como planta medicinal. Estudos demonstram que o óleo essencial da espécie *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. apresentou atividade larvicida moderada frente *Aedes aegypti* (Fontes et al., 2011), enquanto os extratos demonstram fraca atividade antibacteriana frente bactéria Gram-positiva *Rodococcus* e boa atividade no tratamento de leucemia (Santos et al., 2018), além desse apresentarem como fortes inibidores de α -glucosidase e PTP1B, indicando possível efeito antidiabético (Tabela 1) (Lima et al., 2018).

O potencial de uso das plantas medicinais vem crescendo no decorrer das décadas pelo crescente número de comprovações científicas e validações, em especial no que tange atividade antimicrobiana. Avaliando este tipo de atividade, a literatura descreve trabalhos que avaliam extratos de partes de plantas, óleos essenciais, extrato ou óleo em associação com antibióticos disponíveis no mercado ou ainda os metabólitos secundários de forma isolada ou como fonte de novos compostos terapêuticos (Tabela 1); comprovando, assim, o potencial de plantas medicinais e seus produtos derivados para o desenvolvimento de antibióticos (Borges et al., 2016).

A utilização de partes das plantas em usos terapêuticos por comunidades nativas é comum, sendo usadas por gerações. Dentre elas destacam-se o extrato aquoso de *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae), que contém grande quantidade de tanino, apresentando grande potencial de inibição de diversas cepas bacterianas em destaque para *Staphylococcus* spp., bem como a planta *Caryocar brasiliense* Camb. (Caryocaraceae) (Ribeiro et al., 2018). Além disso, esta última demonstrou inibição da cepa Gram-negativa *Escherichia coli* no teste de difusão em ágar por seu extrato aquoso, sendo sua ação provavelmente atribuída a presença de flavonoides; constatando que ao se

retirar o componente tanino os extratos como de *S. brasiliensis* perderam a atividade antimicrobiana (Tabela 1) (Ribeiro et al., 2018). Já *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg. apresentou eficácia como planta medicinal, com atividade antimicrobiana em vários tipos de ambiente e diferentes estágios de crescimento das plantas, sendo utilizado o pó do material vegetal nesta análise; sendo enfatizado que o melhor resultado foi obtido a partir de raízes inteiras, coletadas durante o outono ou inverno (Tabela 1) (Inácio et al., 2016).

Óleos essenciais como os provenientes dos frutos de *Xylopia sericea* A. St.-Hil demonstraram eficácia frente as cepas: *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus cereus* e *Klebsiella pneumoniae* (Tabela 1) (Mendes et al., 2017).

Os óleos obtidos das folhas de *Hymenaea cangaceira* Pinto, Mansano & Azevedo (Fabaceae) que demonstram atividade antifúngica e antibacteriana frente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com ênfase a atividade contra *Staphylococcus aureus* ATCC 4300 (MRSA), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Candida tropicalis* ATCC 750 e *Candida krusei* ATCC 6258, inclusive com eficácia superior ao antibiótico disponível no mercado (cefepime) quando comparado com o efeito frente cepas Gram-negativas (*P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*) (Tabela 1) (Veras et al., 2020).

Em geral, a atividade antibacteriana dos óleos essenciais é a resultado de efeitos combinados, pois a diversidade de compostos e diferentes mecanismos de ação podem estar atuando de forma aditiva e sinérgica, o que representa significativa vantagem para o uso de óleos essenciais como alternativa ao antibacterianos convencionais (Mendes et al., 2017). A atividade antimicrobiana pode ser atribuída aos componentes majoritários do óleo essencial obtido como cariofileno, copaeno, germacreno, proveniente das folhas de *Hymenaea cangaceira* e, no caso dos frutos de *Xylopia sericea* (Figura 1), espathulenol, guaiol e alguns diterpenos (Figura 2) (Mendes et al., 2017; Veras et al., 2020).



Figura 1. Frutos da espécie vegetal *Xylopia sericea*. Fonte: Joao Medeiros (2008); URL: <https://www.flickr.com/photos/cerrados/4914223247/>

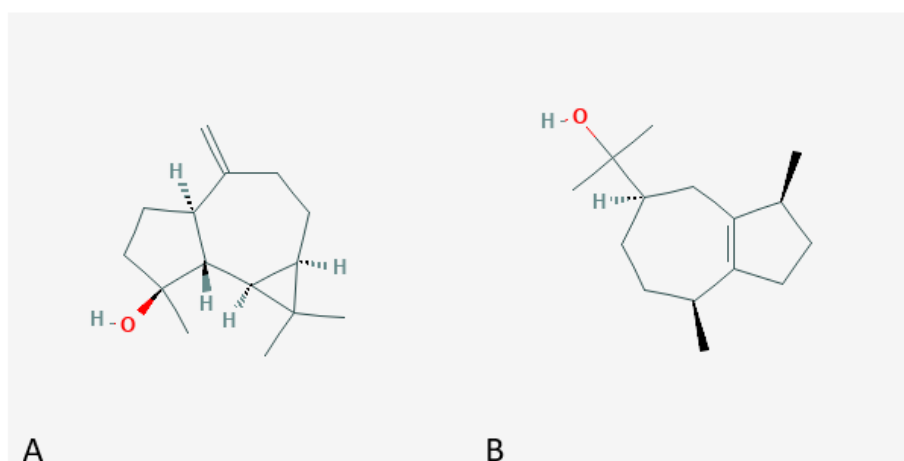


Figura 2. Estrutura química 2D dos compostos espathulenol (A) e Guaiol (B). Fonte: PubChem; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Além disso nota-se que o uso de produtos naturais na forma de extratos e frações como agentes antimicrobianos apresenta baixo risco de aumento da resistência à sua ação, proporcionando maiores dificuldades para a adaptabilidade, porque são misturas complexas, portanto se tornando opções de grande potencial de desenvolvimento. A busca por medicamentos e genes da natureza tem sido promovida como uso não destrutivo de habitats, que promove a saúde humana, além de apoiar o desenvolvimento econômico e a conservação de espécies naturais de importância para as comunidades locais (Matias et al., 2016).

O extrato bruto e liofilizado de *Origanum vulgare* L. (orégano) (Figura 3) apresentou efeito importante frente *S.aureus* e apresentava como componentes majoritários terpinen-4-ol (25,8%), ácido

oxálico, éster isohexil neopentílico (22,9%), 8-metilundec-1-ene (20,3%) e carvacrol (11,4%) (Figura 4) (Tabela 1) (Ponzilacqua et al., 2018). Outros óleos de orégano (*Origanum vulgare*) testados também demonstraram boa ação antimicrobiana apesar de apresentarem compostos majoritários diferentes sendo o principal o carvacrol (Tabela 1) (Silva et al., 2016).



Figura 3. Espécie vegetal *Origanum vulgare* L. Fonte: Dinesh Valke (2012). URL: https://www.flickr.com/photos/dinesh_valke/7845433068/in/photostream/

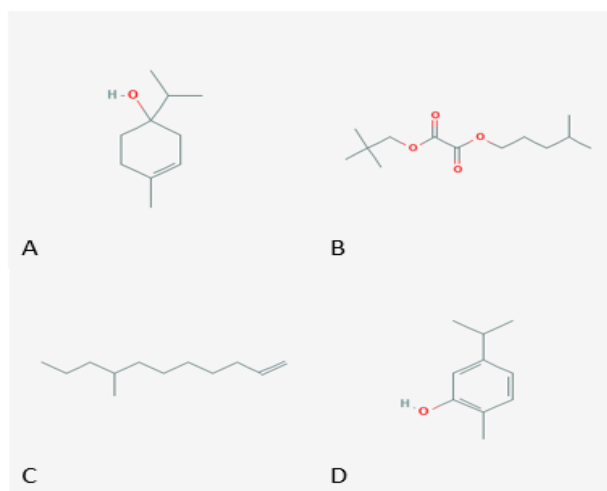


Figura 4. Estrutura química 2D dos compostos terpinen-4-ol (A), ácido oxálico, éster isohexil neopentílico (B), 8-metilundec-1-ene (C) e carvacrol (D). Fonte: PubChem; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

Na avaliação do potencial antimicrobiano de espécies vegetais, vale também destacar a capacidade de extratos brutos de plantas, frações e seus fitoquímicos em potencializar a atividade de antibióticos foi observada, relatada e revisada por alguns pesquisadores (Borges et al., 2016). Esse mecanismo é chamado de “*synergistic multi-effect targeting*” ou “*herbal shotgun*” e refere-se ao uso de produtos naturais obtidos de plantas em associação a medicamentos convencionais em uma abordagem que

utiliza mono ou multi-extratos combinados, que podem afetar não apenas um único alvo, mas vários alvos, nos quais os diferentes componentes terapêuticos atuam juntos de maneira sinérgica ou antagônica. Essa abordagem não é apenas através da combinação de extratos, mas também através de combinações entre produtos ou extratos naturais e produtos sintéticos ou antibióticos (Matias et al., 2016).

Neste sentido podemos destacar alguns estudos, tais como:

- a) Óleos essenciais de tomilho (*Thymus vulgaris* L.), hortelã-pimenta (*Mentha piperita* L.) e seus principais componentes apresentaram ação antimicrobiana e antibiofilme promissores isoladamente e/ou em combinação com ciprofloxacina. O uso dessas combinações é sugerido como possível aplicação contra infecções causada por *Klebsiella pneumoniae*, para minimizar o custo efetiva de ciprofloxacina e potenciais efeitos colaterais tóxicos que acompanham (Tabela 1) (Mohamed et al., 2018).
- b) A fração de acetato de etila do extrato de metanol *Cordia verbenacea* DC. e fração de acetato de etila do extrato de hexano *Cordia verbenacea* DC. aumentaram o efeito antibacteriano dos antibióticos testados (amicacina, gentamicina e neomicina) contra todas as cepas bacterianas utilizadas (*S.aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*). Exceto a fração de acetato de etila do extrato de hexano *Cordia verbenacea* DC. quando combinado com amicacina e testado contra a cepa *S.aureus*, onde houve um efeito antagônico com uma diminuição na atividade antibacteriana da amicacina. A alta atividade em relação à ação sinérgica pode estar relacionada à maior concentração de compostos apolares nas frações. Esses efeitos exibidos pelas frações de extratos testadas provavelmente estavam relacionados à composição química específica dessas frações (Tabela 1) (Matias et al., 2016).

Nessa perspectiva de estudos com extratos brutos de plantas, frações e/ou seus fitoquímicos em associação a antibióticos (“*synergistic multi-effect targeting*” ou “*herbal shotgun*”) vale destacar a vantagem de baixo risco de aumento da resistência à sua ação, proporcionando maiores dificuldades para a adaptabilidade, porque são misturas complexas, portanto se tornando opções de grande potencial de desenvolvimento.

Na avaliação da potencialidade de plantas e seus produtos vale destacar estudos que evidenciam a eficácia de derivados, a exemplo de timol, carvacrol, guaiacol e seus derivados cloroquinados, que apresentaram atividades antibacterianas, evidenciando que derivados apresentaram melhores resultados frente *Staphylococcus aureus*; dada a adição de cloro na posição 4 (*para*) em relação ao grupo OH dos fenóis, levando a aumento da acidez dos compostos, ocorreu o que pode ter contribuído para potencializar a atividade antimicrobiana (Pinheiro et al., 2018).

É estimado que dentre os compostos químicos conhecidos, apenas 0,01% é utilizado na terapia humana, correspondendo a aproximadamente 3.500 compostos; o que junto ao reconhecimento da potencialidade dos metabólitos secundários das plantas como fonte de novos compostos químicos para ações em terapias humanas e animais, deve estimular a exploração desse potencial em busca de novas opções terapêuticas alternativas e/ou complementares (Borges et al., 2016). Mas vale enfatizar que a busca por medicamentos e genes da natureza deve ser promovida com apelo ao uso não destrutivo de habitats, com promoção a saúde humana, com apoio ao desenvolvimento econômico e a conservação de espécies naturais de importância para as comunidades locais (Matias et al., 2016).

Tabela 1. Espécies vegetais, família, partes vegetais estudadas, tipo de estudo, metodologia e principais resultados da investigação do potencial antimicrobiano e referência. Fonte: os autores.

Espécie vegetal/ Família/ Parte empregada	Tipo de estudo/ Metodologia	Principais resultados	Referência
<i>Caryocar brasiliense</i> Camb/ Caryocaraceae / Extrato aquoso e etanólico das folhas	<i>In vitro.</i> Método de difusão em disco de ágar e CIM por macrodiluição	- Os dois extratos apresentaram antagonismo contra todas as cepas de <i>Staphylococcus</i> spp. - No teste de difusão em ágar, o extrato aquoso promoveu a melhor ação inibitória contra as cepas de <i>Escherichia coli</i> .	Ribeiro et al. (2018)
<i>Cochlospermum regium</i> (Schrank) Pilg./ Cochlospermaceae/ Pó da casca da raiz, casca da raiz interna, núcleo da raiz e raiz inteira	<i>In vitro.</i> Triagem de Antibióticos em Plantas Medicinais (STAMP)	- Medicamentos fitoterápicos devem ser feitos a partir de raízes inteiras coletadas durante o outono ou inverno - Atividade antimicrobiana (<i>Candida albicans</i> ATCC 10231) em vários tipos de ambiente e estágios de crescimento da espécie vegetal.	Inácio et al. (2016)
<i>Cordia verbenacea</i> DC/ Boraginaceae/ Fração de acetato de etila do extrato de metanol das folhas (AFMECV) e fração de acetato de etila do extrato de hexano das folhas (AFHECV)	<i>In vitro.</i> CIM por microdiluição	- Atividade antibacteriana de AFMECV e AFHECV contra cepas padrão e multirresistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CIM de 256 - 1024 mg/mL <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) - AFMECV e AFHECV aumentaram o efeito antibacteriano dos antibióticos contra todas as cepas bacterianas utilizadas, exceto o AFHECV quando combinado com amicacina e testado contra <i>Staphylococcus aureus</i> SA358.	Matias et al. (2016)
<i>Hymenaea cangaceira</i> Pinto, Mansano & Azevedo/ Fabaceae/ Óleo essencial das folhas	<i>In vitro.</i> CIM por microdiluição	- Atividade antifúngica e antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas	Veras et al. (2020)

		- Eficaz com valores de CIM variando de 4 a 1.024 µg/mL contra: a) <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (MRSA); b) <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 (MSSA), c) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853; d) <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603; e) <i>Candida tropicalis</i> ATCC 750; f) <i>Candida krusei</i> ATCC 6258	
		- Ausência de toxicidade aguda em camundongos até 5000 mg/kg de administração oral, além de nenhuma hemólise em eritrócitos humanos	
<i>Mentha piperita</i> L./ Lamiaceae/ Óleo essencial (Comercialmente disponível - Arab Co.)	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Capacidade inibidora significativa sobre biofilme em $\frac{1}{16}$ e $\frac{1}{8}$ CIM, com porcentagem de inibição de 98,2% nas duas concentrações supracitadas.	MOHAMED ET AL. (2018)
<i>Myrcia bella</i> Cambess./ Myrtaceae/ Extrato etanólico das folhas	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Atividade moderada para <i>Escherichia coli</i> (300 µg/mL) e atividade fraca para <i>Enterococcus hirae</i> (900 µg/mL)	Dos Santos et al. (2018)
<i>Myrcia fallax</i> (A. Rich.) DC./ Myrtaceae/ Extrato etanólico das folhas	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Atividade CIM determinada pela técnica da Microdiluição moderada para <i>Escherichia coli</i> (250 µg/mL)	Dos Santos et al. (2018)
<i>Myrcia guianensis</i> (Aubl.) DC./ Myrtaceae/ Extrato etanólico das folhas	CIM por microdiluição	- Atividade fraca contra <i>Rhodococcus equi</i> (1000 µg/mL)	Santos et al. (2018)
<i>Origanum vulgare</i> L./ Lamiaceae/ Extrato bruto e liofilizado das folhas	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Extrato bruto e liofilizado inibiram <i>Staphylococcus aureus</i> (0, 65 e 1,23 mg/mL, respectivamente) - Extrato liofilizado apresentou atividade antifúngica (<i>Aspergillus parasiticus</i>)	Ponzilacqua et al. (2018)
Soluções (A e B): óleo essencial diluído em etanol	<i>In vitro</i> . O teste do poço de ágar foi utilizado para	- O carvacrol foi principal componente de ambas as amostras de óleo essencial de orégano;	Silva et al. (2016)

(Comercialmente disponível - Frutarom Daniel (UK) LTD. e Duas Rodas, Brazil)	determinar as atividades antimicrobianas do composto investigado	- Soluções A e B foram eficientes contra <i>Salmonella enteritidis</i> (SE) ATCC 13076 em todas as concentrações testadas, mas a solução B (contendo p-cimeno e γ -terpineno além de carvacrol) resultaram em zonas de inibição maiores;	
<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl./ Anacardiaceae/ Extrato aquoso e etanólico das folhas	<i>In vitro</i> . Método de difusão em disco de ágar e CIM por microdiluição	- O extrato etanólico apresentou antagonismo contra todas as cepas de <i>Staphylococcus</i> spp - O extrato aquoso, contendo taninos, produziu maiores zonas de inibição contra <i>Staphylococcus</i> spp.	Ribeiro et al. (2018)
<i>Thymus vulgaris</i> L./ Lamiaceae/ (Comercialmente disponível - Arab Co.)	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Efeito inibitório na concentração sub-inibidora (95,2%) - Melhor capacidade de erradicação de biofilme nas concentrações de 1, 2 e 4% (v/v), com erradicação variando de 80,1 a 98,0%	MOHAMED ET AL. (2018)
<i>Xylopiá sericea</i> A. St.-Hil/ Annonaceae/ Óleo essencial dos frutos	<i>In vitro</i> . CIM por microdiluição	- Cepas mais sensíveis em MIC: a) <i>Staphylococcus aureus</i> 7,8 $\mu\text{g/mL}$; b) <i>Enterobacter cloacae</i> 7,8 $\mu\text{g/mL}$; c) <i>Bacillus cereus</i> 15,63 $\mu\text{g/mL}$; d) <i>Klebsiella pneumoniae</i> 62,5 $\mu\text{g/mL}$	Mendes et al. (2017)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Plantas e seus produtos, com ênfase aos óleos essenciais têm potencial para a Pesquisa & Desenvolvimento de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos como antimicrobianos, quer como matéria-prima exclusiva de novas formulações farmacêuticas quer para uso associando estes produtos aos antibióticos convencionais da terapêutica. Mas a exploração desse potencial deve ser alicerçada nos estudos de validação, bem como na exploração racional desses recursos com garantia da conservação e sustentabilidade do uso.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alarcón LD, Peña AE, Gonzales CN, Quintero A, Meza M, Usubillaga A, Velasco J (2009). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Myrcia falax* (Rich.) DC. from Venezuela. *Rev. Soc. Quím. Perú*, 75: 221–227.
- Alcântara GA, Borges LL, Paula JR (2012). Seasonal variation in the content of phenolic compounds in barks of *Myrcia rostrate* DC. by influence of environmental factors. *Journal of Pharmacy Research*, 5(3): 1306–1309.
- Alves F (2018). *Mecanismos de ação da atividade antibacteriana da nisina e combinações com antimicrobianos tradicionais sobre Staphylococcus aureus resistente a metilina (MRSA) e Pseudomonas aeruginosa* (Tese). Doutorado em Biologia de parasitas e micro-organismos, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- Aranha Brito MC, Godinho JWLDS, Ferreira TTD, Araujo Luz TRS, Costa Leite JA, Moraes DFC, Amaral FMM (2016). Trade and Quality Control of Medicinal Plants in Brazil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(10): 32.
- Araujo LS de, Silva GBS da, Torresan FE, Victoria DC, Vicente LE, Bolfe EL, Manzatto CV (2016). Conservação da biodiversidade do Estado do Maranhão: cenário Atual em dados geoespaciais. *Embrapa Meio Ambiente*.
- <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1069715/conservacao-da-biodiversidade-do-estado-do-maranhao-cenario-atual-em-dados-geoespaciais>>

- Araújo EJF, Moura DY, Araújo L, Freitas RM, Ferreira MP (2014). Aspectos toxicológicos da planta medicinal *Casearia sylvestris* Swartz: revisão de literatura. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 35(3): 355–361.
- Barbosa JC, Cominali ELB (2017). *Pseudomonas Aeruginosa Em Lentes De Contato: Uma Revisão Literária* (TCC). 10f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Toledo, Araçatuba.
- Bernardes RSA, Sarrazin SLF, dos Santos FA, Melo Rego MJB de, Rocha Pitta MG, Cordeiro MF, Almeida PDO, Oliveira RB, Maduro Bouillet LE, Soares Maia JG, Veras Mourao RH (2018). Antioxidant Capacity and Cytotoxicity of the Aqueous Extract of *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. *Pharmacognosy Journal*, 10 (6s): s135-s140.
- Borges A, Abreu A, Dias C, Saavedra M, Borges F, Simões M (2016). New Perspectives on the Use of Phytochemicals as an Emergent Strategy to Control Bacterial Infections Including Biofilms. *Molecules*, 21(7): 877.
- Brasil (2014). *O Bioma Cerrado*. Ministério do Meio Ambiente. Disponível em <<http://www.mma.gov.br/biomas/cerrado>>. Acesso 30 Mar 2020.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS (2008). Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(2): 314–319.
- Carvalho LS, Beatriz A, Silva A, Duarte TL, Rodrigues da Silva PV, Cavalcante L, Silva NT (2018). Indicação terapêutica do óleo de copaíba: uma revisão de literatura Indication Have an opinion of a copaíba: a literature review. *Revista Da FAESF*, 2: 46–50.
- Cascaes M, Guilhon G, Andrade E, Zoghbi M, Santos L (2015). Constituents and Pharmacological Activities of *Myrcia* (Myrtaceae): A Review of an Aromatic and Medicinal Group of Plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10): 23881–23904.
- CDC (2011, January). *Staphylococcus aureus in Healthcare Settings*. Diseases and Organisms. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/HAI/organisms/staph.html>>
- CDC (2013). *Pseudomonas aeruginosa in Healthcare Settings*. Disease and Organism. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>>
- CDC (2018). *Antibiotic/ Antimicrobial Resistance (AR/AMR)*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em <<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>>.
- Costa-Lotufo LV, Montenegro RC, Alves APNN, Madeira SVF, Pessoa C, Moraes MEA, Moraes MO (2010). The Contribution of Natural Products as Source of New Anticancer Drugs: Studies Carried Out at the National Experimental Oncology Laboratory from the Federal University of Ceará. *Revista Virtual de Química*, 2(1).

- Dos Santos C, Galaverna R, Angolini C, Nunes V, de Almeida L, Ruiz A, de Carvalho J, Duarte R, Duarte M, Eberlin, M (2008). Antioxidative, Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Phenolic Compounds from Three Myrcia Species. *Molecules*, 23(5): 986.
- Dos Santos G, Gomes G, Gonçalves G, de Sousa L, Santiago G, de Carvalho M, Marinho B (2014). Essential Oil from Myrcia ovata: Chemical Composition, Antinociceptive and Anti-Inflammatory Properties in Mice. *Planta Medica*, 80(17): 1588–1596.
- Drumond SN, Santiago AF, Moreira M, Lanna MCS, Roeser HMP (2018). Identificação molecular de Escherichia coli diarreogênica na Bacia Hidrográfica do Rio Xopotó na região do Alto Rio Doce. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, 23(3): 579–590.
- Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G (2015). Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases*, 15(1): 545.
- Figueiredo AC, Pedro LG, Barroso JG (2017). Voláteis e óleos essenciais. Parte I/II. *Agrotec*, 24: 14–17.
- Flora do Brasil (2020) Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>> Acesso em 22 janeiro de 2020
- Fontes JEN, Matos IL, Machado SMF, Ribeiro AS, Cavalcanti SCH (2011). Atividade larvicida do óleo essencial de folhas frescas de Myrcia ludina e Myrcia guianensis (Myrtaceae) contra o Aedes aegypti. In: *Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso a Ciência (SBPC). Anais*, 63.
- Fouche G, Cragg GM, Pillay P, Kolesnikova N, Maharaj VJ, Senabe J (2008). In vitro anticancer screening of South African plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3): 455–461.
- Gomes D, Casalini C (2018). Características Microbiológicas de Klebsiella Pneumoniae Isoladas no Meio Ambiente Hospitalar: Uma Revisão. *Revista Saúde Integrada*, 11(22). <http://local.cneccsan.edu.br/revista/index.php/saude/index>
- Inácio MC, Paz TA, Bertoni BW, Pereira MAS (2016). Effect of environmental and phenological factors on the antimicrobial activity of Cochlospermum regium, (Schrank) Pilg. roots. *Acta Scientiarum. Agronomy*, 38(4): 467.
- Jenul C, Horswill AR (2019). Regulation of Staphylococcus aureus Virulence. In *Gram-Positive Pathogens*, 669–686.
- Levin-Reisman I, Ronin I, Gefen O, Braniss I, Shores N, Balaban NQ (2017). Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science*, 355(6327): 826–830.
- Joharchi MR, Amiri MS (2012). Taxonomic evaluation of misidentification of crude herbal drugs marked in Iran. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2(2): 105–112.

- Lima MAA, Oliveira FFM, Gomes GA, Lavor PL, Santiago GMP, Nagao-Dias AT, Arriaga AMC, Lemos TLG, Carvalho MG (2011). Evaluation of larvicida activity of essential oils of plants from Brazil against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Afr. J. Biotechnol.*, 10: 11716–11720.
- Lima RCL, Kato L, Kongstad KT, Staerk D (2018). Brazilian insulin plant as a bifunctional food: Dual high-resolution PTP1B and α -glucosidase inhibition profiling combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for identification of antidiabetic compounds in *Myrcia rubella* Cambess. *Journal of Functional Foods*, 45: 444–451.
- Loureiro RJ, Roque F, Teixeira Rodrigues A, Herdeiro MT, Ramalheira E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34(1): 77–84.
- Matias EFF, Alves EF, Silva MKN, Carvalho VRA, Medeiros CR, Santos FAV, Bitu VCN, Souza CES, Figueredo FG, Boligon AA, Athayde ML, Costa JGM, Coutinho HDM. (2016). Potentiation of antibiotic activity of aminoglycosides by natural products from *Cordia v erbenacea* DC. *Microbial Pathogenesis*, 95: 111–116.
- Melo VV, Duarte IP, Queiroz A (2012). *Guia Antimicrobianos*. 57f, Guia (Coordenação de Farmácia) – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). Goiânia, Goiás.
- Mendes RF, Pinto NCC, Silva JM, Silva JB, Hermisdorf RCS, Fabri RL, Chedier LM, Scio E (2017). The essential oil from the fruits of the Brazilian spice *Xylopi a sericea* A. St.-Hil. presents expressive in vitro antibacterial and antioxidant activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(3): 341–348.
- Miranda CASF, Cardoso MG, Batista LR, Rodrigues LMA, Figueiredo ACS (2016). Essential oils from leaves of various species: antioxidant and antibacterial properties on growth in pathogenic species. *Revista Ciência Agronômica*, 47(1).
- Mohamed SH, Mohamed MSM, Khalil MS, Azmy M, Mabrouk MI (2018). Combination of essential oil and ciprofloxacin to inhibit/eradicate biofilms in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Applied Microbiology*, 125(1): 84–95.
- Morais L, Da Conceicao G, Nascimento J (2014). Família Myrtaceae: Análise morfológica e distribuição geográfica de uma coleção botânica. *Agrarian Academy, Centro Científico Conhecer - Goiânia*, 01(01): 317.
- Moretto BM, Bueno CDC, Morais LR (2015). Aromaterapia: o Benefício das Plantas Aromáticas e Óleos Essencias – Uma Revisão de Literatura. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Fisioterapia) - Universidade Federal do Paraná, Matinhos.

- Mota RD (2014). *Avaliação da atividade antimicrobiana de produtos obtidos a partir da polpa da Saccharum officinarum (cana de açúcar)*. 2014. 54f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) – Universidade CEUMA, São Luís, 2014.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 92231, Spathulenol. Retrieved August 12, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spathulenol>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 227829, Guaiol. Retrieved August 12, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Guaiol>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 10364, Carvacrol. Retrieved August 12, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvacrol>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 522552, 8-Methyl-1-undecene. Retrieved August 12, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8-Methyl-1-undecene>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 6420396, Oxalic acid, isohexyl neopentyl ester. Retrieved August 12, 2020 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxalic-acid_isohexyl-neopentyl-ester.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 11230, Terpinen-4-ol. Retrieved August 12, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol>.
- OMS (2018). *WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation*.
- Pandey, A. K., Kumar, P., Saxena, M. J., & Maurya, P. (2020). *Distribution of aromatic plants in the world and their properties*, 89–114. Elsevier.
- Pereira Junior RC (2018). *Caracterização Química e Avaliação dos Potenciais Antimicrobiano, Inseticida e Citotóxico de Óleos Essenciais Obtidos de Myrcia spp. (Myrtaceae) Ocorrentes em Ecossistema de Terra Firme (Amazônia)*. 210f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus.
- Pinheiro PF, Menini LAP, Bernardes PC, Saraiva SH, Carneiro JWM, Costa AV, Arruda TR, Lage MR, Gonçalves PM, Bernardes CO, Alvarenga ES, Menini L (2018). Semisynthetic Phenol Derivatives Obtained from Natural Phenols: Antimicrobial Activity and Molecular Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(1): 323–330.
- Ponzilacqua B, Lee SHI, Zani JL, Rosim RE, Corassin CH, Oliveira CAF (2018). In Vitro Antimicrobial effects of Extracts from Leaves of Medicinal Herbs and Native Brazilian Plants. *Current Agriculture Research Journal*, 6(3): 243-254.

- Ribeiro IC, Mariano EGA, Careli RT, Morais-Costa F, de Sant'Anna FM, Pinto MS, de Souza MR, Duarte ER. (2018). Plants of the Cerrado with antimicrobial effects against *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* from cattle. *BMC Veterinary Research*, 14(1): 32.
- Rodrigues TS, dos Santos AMR, Lima PC, Moura MEB, Goiano PDDOL, Fontinele DRDS (2018). Resistência Bacteriana à Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*, 4.
- Rodrigues W (2016). Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. *Interações (Campo Grande)*, 17(2): 267–277.
- Rosário AS (2012). *Subtribo Myrciinae (Myrtaceae) na Amazônia brasileira, com ênfase no estado do Pará, Brasil*. 300f. Tese (Doutorado em Botânica Tropical) - Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.
- Salvador M, Lourenço CC, Andreazza NL, Pascoal ACRF, Stefanello MEA (2011). Antioxidant capacity and phenolic content of four Myrtaceae plants of the South of Brazil. *Nat. Prod. Commun.*, 6: 977–982.
- Sampaio TS, Blank AF, Gagliardi PR, Wisniewski Jr A, Arrigoni-Blank MF, Nizio DAC, Alves MF, Nascimento Junior AF (2020). Antifungal activity of essential oils of *Myrcia ovata* chemotypes and their major compounds on phytopathogenic fungi. *Bioscience Journal*, 36(2).
- Schimith L et al (2018). Peixe-zebra (danio rerio) como modelo alternativo para avaliação da toxicidade de novos compostos antimicrobianos. *Anais do 10º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNIPAMPA*.
- Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha, LB (2019). Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiology*, 19(1): 204.
- Silva AN (2019). *Prospecção de ativos com ação antimocicéptica e anti-inflamatória em espécies de Myrcia DC. (Myrtaceae)*. 2019. 159f. Tese (Doutorado em Recursos Genéticos Vegetais) - Universidade Estadual de Feira De Santana, Feira de Santana.
- Silva AN, Uetanabaro AP, Lucchese A (2013). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Myrcia alagoensis* (Myrtaceae). *Nat. Prod. Commun.*, 8(2): 269–271.
- Silva AC, Lobato FHS, Ravena-Canete V (2019). Plantas medicinais e seus usos em um quilombo amazônico: o caso da comunidade Quilombola do Abacatal, Ananindeua (PA). *Rev. NUFEN*, 11(3): 113–136.
- Silva EAJ (2020). *Composição Química e Atividade Antifúngica do Óleo Essencial das Folhas de Psidium guajava no Controle de Sclerotinia sclerotiorum*. 73f. Tese (Doutorado em Agronomia) – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia Goiano, Rio Verde, Goiás.


- Silva FKS, Rosário AS, Secco RS, Zoghbi MGB (2015). Levantamento das Espécies Conhecidas como Pedra-Ume-Caá (Myrtaceae), com Ênfase nas Comercializadas na Cidade de Belém, Pará, Brasil. *Biota Amazônia*, 5(1): 7–15.
- Silva TI, Alves ACL, Azevedo FR, Marco CA, Santos HR, Alves WS (2017). Efeito larvicida de óleos essenciais de plantas medicinais sobre larvas de *Aedes aegypti* L. (Diptera:Culicidae). *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, 12(2): 256.
- Silva J, Souza E, Modesta R, Gomes I, Freitas-Silva O, Franco B (2016). Antibacterial activity of nisin, oregano essential oil, EDTA, and their combination against *Salmonella enteritidis* for application in mayonnaise. *Vigil. sanit. Debate*, 4(1): 83-91.
- Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (2017). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. (Edição: 1). Artmed.
- Sobral M, Proença C, Souza M, Mazine F, Lucas E (2015). *Myrtaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro*. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB10699>>
- Sousa LAF, Moura VM, Raposo JDA, Sousa LF, Oliveira RB, Santos LS, Araújo RNM, Silva AMM, Aranha EP, Suemitsu C, Guerra CE, Chalkidis HM, Pacheco S, Mourão RHV (2013). The effect of the aqueous extract of *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. and its fractions against the hemorrhagic activity of Bothrops jararaca venom. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(42): 3139–3146.
- Souza Filho APS, Santos RA, Santos LS, Guilhon GMP, Santos AS, Arruda MSP, Muller AH, Arruda AC (2006). Potencial alelopático de *Myrcia guianensis*. *Planta Daninha*, 24(4): 649–656.
- Stefanello MEA, Riva D, Simionatto EL, de Carvalho JE, Ruiz ALTG, Salvador MJ (2011). Chemical Composition and Cytotoxic Activity of Essential Oil from *Myrcia laruotteana* Fruits. *Journal of Essential Oil Research*, 23(5): 7–10.
- Stehmann JR, Sobral M (2017). *Biodiversidade no Brasil in Farmacognosia: do produto natural ao medicamento* (Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, Eds.). Artmed.
- Suresh MK, Biswas R, Biswas L (2019). An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *International Journal of Medical Microbiology*, 309(1): 1–12.
- Takeara R, Gonçalves R, Ayres VFS, Guimarães AC (2017). Biological Properties of Essential Oils from the Piper Species of Brazil: A Review. In *Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature*.

- Tenorio AIS, Vargas D, Espinosa A, Díaz A, Gupta MP (2011). Chemical Composition of Leaf Essential Oils of *Calyptanthus microphylla* B. Holts & M.L., *Myrcia aff fosteri* Croat and *Eugenia octopleura* Krug; Urb from Panama. *Journal of Essential Oil Research*, 23(5): 29–33.
- Turri L (2018). *Atividades anticancer e antiestrogênica de extratos e frações das folhas da "Psidium guajava" L.* 220f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Valenzuela-Valderrama M, González IA, Palavecino CE (2019). Photodynamic treatment for multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Perspectives for the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 28: 256–264.
- Van Den Berg ME (2010). *Plantas Medicinais na Amazônia: Contribuição ao Seu Conhecimento Sistemático (Medicinal Plants in the Amazon: Contribution to Its Systematic Knowledge)* (3rd ed.). Museu Paraense Emílio Goeldi, Coleção Adolpho Ducke.
- Vareda PMP, Saldanha LL, Camaforte NAP, Violato NM, Dokkedal AL, Bosqueiro JR (2014). Myrcia bella Leaf Extract Presents Hypoglycemic Activity via PI3k/Akt Insulin Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–11.
- Veras BO, Melo de Oliveira MB, Oliveira FGS, dos Santos YQ, de Oliveira JRS, Lima VLM, Almeida JRGS, Navarro DMAF, Aguiar JCROF, Aguiar JS, Gorlach-Lira K, Assis CRD, Silva MV, Lopes ACZ (2020). Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 247: 112265.
- Xavier LD (2019). *Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de Syzygium cumini.* 27f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Alimentos) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira.
- Xavier RGC (2020). *Filogrupos e fatores de virulência de estirpes de Escherichia coli obtidas do conteúdo uterino e de fezes de cadelas com piometra.* 45f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte.


As atividades imunomoduladoras das vitaminas: uma revisão integrativa da literatura


Recebido em: 11/09/2020

Aceito em: 15/09/2020

 10.46420/9786588319253cap4

Larissa Oliveira Landim^{1*} 

Lucas Filgueira Tavares² 

Fernando Gomes Figueredo³ 

INTRODUÇÃO

As vitaminas são moléculas orgânicas, necessárias em pequenas quantidades para diversas funções fisiológicas em nosso organismo, mas que são essenciais à vida. Essas substâncias são exógenas, ou seja, não são sintetizadas pelo corpo, com exceção da vitamina D, que além de ser obtida na alimentação, pode ser sintetizada na pele por meio da radiação solar. O termo vitamina foi criado pelo químico Casimir Funk e é a junção das palavras vital e amina. (Mendonça Júnior et al., 2011)

As vitaminas são divididas em dois grupos: vitaminas hidrossolúveis ou vitaminas lipossolúveis, conforme a sua solubilidade. As vitaminas hidrossolúveis são aquelas solúveis em água, estas não são armazenadas em grandes quantidades em nosso organismo, por isso é necessário ser ingeridas diariamente. Nesse grupo estão as vitaminas do complexo B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B9, B12) e a vitamina C. Já as vitaminas lipossolúveis são solúveis em lipídeos, e por ser armazenada mais tempo no organismo, devido ao lento mecanismo de eliminação, não precisa de ingestão diária. São as vitaminas D, E, A e K. (Bruhn, 2018)

Esses compostos orgânicos são de extrema importância para as atividades metabólicas dos seres vivos, pois eles auxiliam no crescimento, na reparação dos tecidos, na manutenção da saúde e é indispensável para o funcionamento dos órgãos. Uma deficiência de vitaminas pode causar algumas doenças com o beribéri, escorbuto, anemia, raquitismo e xerofthalmia (Correia et al., 2008).

De acordo com esses papéis biológicos, as vitaminas estão relacionadas com a imunidade, participando da ativação do sistema imune inato e adaptativo. Os reflexos sobre a resposta imunológica, ficam mais evidentes quando há uma carência dessas. De uma forma geral, os efeitos apresentados serão uma depressão do sistema imunológico, aumentando a suscetibilidade do indivíduo a infecções e um maior risco de desenvolver alguns tumores (Pimentel; Pinheiro, 2019)

¹ Acadêmico de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO -FMJ).

² Acadêmico de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO -FMJ).

³ Docente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO -FMJ).

* Autor(a) correspondente: larissinhalandim@hotmail.com

O uso descontrolado de suplementos vitamínicos pode ocasionar riscos à saúde, segundo o Ministério da Saúde, a aplicação dos suplementos vitamínicos deve ocorrer quando é preciso um complemento da dieta diária de um indivíduo saudável, que não consegue alcançar a quantidade necessária desses nutrientes por meio da alimentação, ou quando requerido pela dieta. Além disso, não é adequado a substituição dos alimentos por essa suplementação, nem a considerar como dieta exclusiva (Abe-Matsumoto et al., 2015)

Além da suplementação como um complemento da dieta de um indivíduo saudável, ainda há a necessidade dela para grupos especiais como: Na gravidez, as mulheres precisam receber doses adequadas de suplementos vitamínicos, para evitar problemas, como defeitos do tubo neural. Em bebês e crianças há uma necessidade de suplementação durante o aleitamento exclusivo ou parcial, segundo a recomendação da Academia Americana de Pediatria, exceto os casos de crianças saudáveis que estão com uma dieta equilibrada (Zaninelli, 2018). Já em adultos de meia idade e idosos, por apresentarem uma maior predisposição a problemas de má absorção associados a doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca (Roberto et al., 2014).

Diante disso, o objetivo desse trabalho é avaliar a atividade imunomoduladora das vitaminas, a fim de identificar como elas desempenham um papel importante na regulação do sistema imunológico.

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica com abordagem de natureza exploratória e descritiva; a respeito da revisão bibliográfica, essa utiliza a bibliografia como uma temática específica sintetizando as informações encontradas de forma crítica (Galvão e Pereira, 2014).

De acordo com as pesquisas exploratórias, possibilita uma proximidade com o problema, tornando-o mais esclarecedor. Já as pesquisas descritivas, têm as características de descreverem determinado fenômeno ou população, ou até mesmo estabelecer relações entre variáveis (Lopes e Fracolli, 2008).

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas: PubMed, Medline e Lilacs; através das palavras-chaves: “vitamina + imunidade” “vitamina + sistema imune” “vitaminas + hidrossolúveis” “Vitaminas + lipossolúveis”. Foram incluídos artigos em português, espanhol e principalmente em inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão sistemática, ausência de resumo nas plataformas de busca citadas acima e artigos duplicados. No fluxograma a seguir (Figura 1), elaborado pelo próprio autor, mostra como a coleta de dados foi realizada.

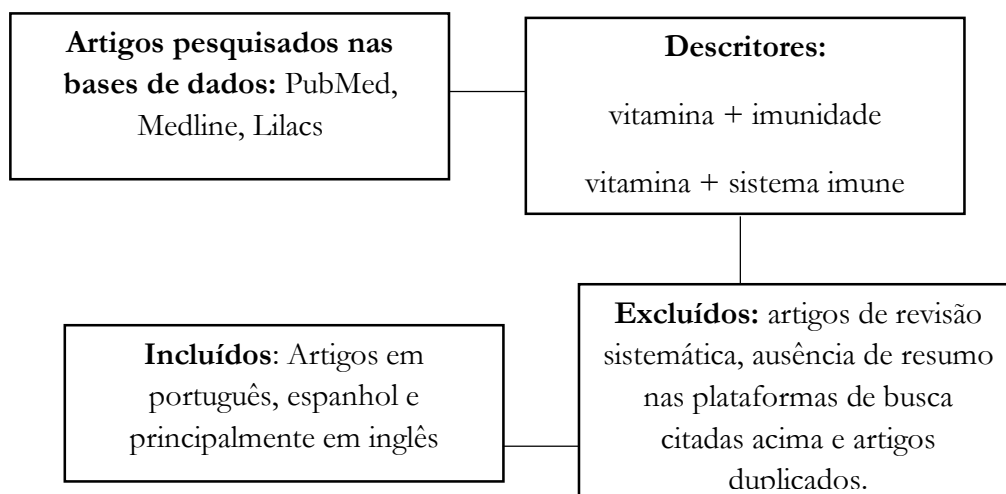


Figura 1. Fluxograma representando o processo e as etapas de seleção dos estudos que foram incluídos na revisão. Fonte: dados da pesquisa (2015-2020).

COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

A pesquisa foi realizada no período entre o ano de julho de 2020 a setembro de 2020;

ASPECTOS LEGAIS E ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão não foi necessária que essa pesquisa fosse submetida ao Comitê de Ética, conforme a Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Durante a pesquisa foram encontrados 515 artigos dentre os quais 423 na base Medline, 87 Lilacs e 5 na base Pubmed. Os artigos que não se adequaram nos critérios de inclusão e encontrados duplicados em diferentes fontes de dados foram excluídos da pesquisa. Destes foram eliminados do trabalho 377, Logo em seguida foi realizado a leitura dos títulos e resumo dos artigos (n=110), e foram descartados 75 por não abordar o tema em questão, por fim apenas 14 artigos foram selecionados apresentando informação relevantes e condizentes com tema proposto no presente trabalho, envolvendo vitaminas e sistema imunológico.

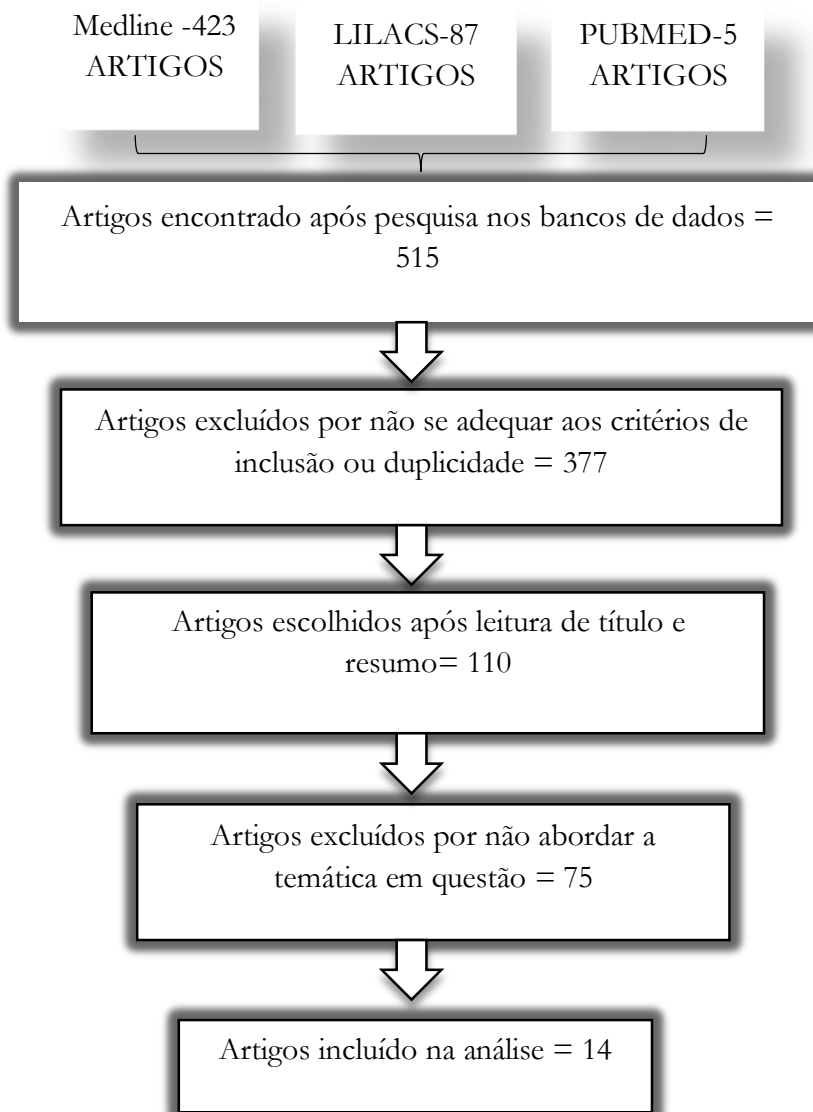


Figura 2. Fluxograma do resultado dos artigos que integraram a pesquisa. Fonte: o autor.

Quadro 1. Caracterização de artigos incluídos na pesquisa que abordam pontos das vitaminas e sistema imunológico. Fonte: o autor.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
(Wasnik et al., 2018)	1,25-Di-hidroxivitamina D suprime macrófagos M1 e promove diferenciação M2 nos locais de lesão óssea	Definir o papel dos macrófagos M1 nos locais de lesão óssea através da função da 1,25-Di-hidroxivitamina D (1,25-[OH] ₂ D) na supressão de M1, mas promovendo a diferenciação de M2.	A ação da vitamina D para suprimir a cicatrização das fraturas é mediada pela inibição dos macrófagos M1 durante o estágio pró-inflamatório. Os macrófagos M1 são importantes durante esse estágio e, portanto, são indispensáveis para o reparo de fraturas. Em condições suficientes de vitamina D, o tratamento com 25 (OH) ₂ D é

			desnecessário e até prejudicial durante o reparo da fratura.
(Alves et al., 2018)	Parâmetros do sistema imunológico e dos níveis de vitamina D em idosos	Avaliar se os parâmetros imunológicos e os níveis séricos de vitamina D estão correlacionados.	Em indivíduos idosos, a vitamina D teve uma correlação positiva com o total de células T CD8 ⁺ , a qual pode ser benéfica na prevenção da diminuição desse subtipo de célula. Em indivíduos jovens, os níveis de vitamina D correlacionaram-se positivamente com a frequência das células T da memória efectoras CD8 ⁺ .
(Ramos-Martínez et al., 2018)	A redução de infecções respiratórias em pacientes asmáticos suplementados com vitamina D está relacionada ao aumento dos níveis séricos de IL-10 e IFN γ e da expressão de catelicidina	Explorar o efeito da suplementação de vitamina D na colonização de bactérias patogênicas no trato respiratório superior de pacientes asmáticos alérgicos.	O tratamento de pacientes com asma com vitamina D reduziu as infecções respiratórias. Os níveis séricos de IL-10 e IFN γ aumentaram significativamente no grupo de pacientes com suplementação de vitamina D, enquanto IL-5, IL-9 e IL-13 diminuíram significativamente. Um efeito imunorregulador da vitamina D com um resultado clínico claro, foi o controle de infecções bacterianas devido ao aumento de um mecanismo essencial da imunidade inata: o peptídeo antimicrobiano LL-37.
(Hornsby et al., 2018)	Suplementação de vitamina D durante a gravidez: efeito no sistema imunológico neonatal em um estudo controlado randomizado.	Investigar o efeito na imunidade neonatal da suplementação materna com 4400 UI / d de vitamina D ₃ durante o segundo e o terceiro trimestre de gravidez, usando um subconjunto de amostras de sangue do cordão umbilical de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Ensaio de redução da asma pré-natal de vitamina D)	A exposição à vitamina D durante o desenvolvimento fetal influencia o sistema imunológico do neonato. Os recém-nascidos de mães suplementadas com 4400 UI / d de vitamina D ₃ apresentaram maiores respostas de citocinas inatas, maior produção de IL-17A em resposta à estimulação de células T.

(Gomes, 2019)	Ácido fólico em excesso: efeitos sobre o metabolismo das vitaminas B2 e B6, o catabolismo do triptofano e a resposta imune.	Avaliar os efeitos da intervenção diária com uma alta dose de AF(5mg) por 90 dias sobre marcadores do estado das vitaminas do complexo B, e as consequências sobre os metabólitos da via das quinureninas e o sistema imune em adultos saudáveis.	Um menor número de células T reguladoras foi observado após a intervenção diária com 5 mg de Ácido Fólico. Não foram observadas alterações nas concentrações séricas de IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 após a intervenção com ácido fólico.
(Hu et al., 2018)	Vitamina B1 ajuda a limitar o crescimento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> através da regulação da imunidade inata de maneira dependente de receptores ativado por proliferadores de peroxissomos	Demonstrar que o VB1 promove a resposta imune protetora para limitar a sobrevivência do MTB nos macrófagos e <i>in vivo</i> através da regulação do receptor γ ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR- γ).	Observou um aumento do TNF- α no homogenato pulmonar de camundongos tratados com Vitamina B1 com infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . A suplementação com Vitamina B1 promoveu sinalização de NF- κ B e produção de IL-6 e TNF- α em macrófagos.
(Panniz, 2015)	Efeitos do ácido fólico não metabolizado na metilação global do DNA, na expressão de RNAm dos genes de DHFR, MTHFR, interferon- γ , TNF- α e interleucina-8, e na citotoxicidade das células NK.	Avaliar se as concentrações séricas de AF não metabolizado aparentasse (UMFA) afetam a metilação do DNA; expressão de RNAm de genes da DHFR, MTHFR, interferon- γ , TNF- α e interleucina (IL)-8 e a citotoxicidade de células NK.	Altas doses de ácido fólico podem resultar em alterações de componentes do sistema imune, podendo prejudicar aos mecanismos de vigilância celular das células NK. O uso de AF (Ácido Fólico) 5 mg/dia foi associado com o aumento na expressão de RNAm de genes da citocina inflamatória IL-8 e redução do número e da citotoxicidade das células NK.
(Agrawal et al., 2016)	A deficiência de biotina aumenta a resposta inflamatória das células dendríticas humanas.	Investigar os efeitos dos níveis de biotina nas funções das células dendríticas derivadas de monócitos humanos.	A deficiência de biotina pode melhorar as respostas pró-inflamatórias às citocinas das células dendríticas. O aumento dessas citocinas leva à indução de respostas pró-inflamatórias Th1/Th17.

<p>(Iyer et al., 2020)</p>	<p>A sinalização intrínseca da vitamina A do epitélio coordena a liberação de patógenos no intestino via IL-18</p>	<p>Mostrar que a sinalização intrínseca à vitamina A da IEC restringe a invasão de patógenos no início da infecção e, posteriormente, ativa as células imunes para promover a liberação de patógenos.</p>	<p>A vitamina A da dieta ativa a sinalização do ácido retinóico nas células epiteliais do cólon para induzir a produção de IL-18 na homeostase. A IL-18 estimula a produção de IFNγ pelas células imunes da mucosa. Os níveis de vitamina A na homeostase potencializam a comunicação epitelial-intrínseca e extrínseca precoce durante a infecção para montar uma defesa eficaz.</p>
<p>(Gattu et al., 2019)</p>	<p>O receptor epitelial do ácido retinóico β regula a expressão sérica de amilóide A e a imunidade intestinal dependente da vitamina A</p>	<p>Mostrar que a expressão celular epitelial do receptor de ácido retinóico β (RARβ) do fator de transcrição é essencial para a imunidade intestinal dependente de vitamina A.</p>	<p>O receptor de ácido retinóico β (RARβ) epitelial é necessário para o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas dependentes da vitamina A. O RARβ aumenta a função efetora das células Th17, o desenvolvimento de células T intestinais e a produção de IgA pelas Células B.</p>
<p>(Jensen et al., 2017)</p>	<p>Efeitos diferenciais sexuais de longo prazo da suplementação neonatal de vitamina A nas respostas de citocinas <i>in vitro</i>.</p>	<p>Analisar os efeitos imunológicos a longo prazo da suplementação neonatal de vitamina A (SAVA) em 247 crianças, que foram aleatoriamente alocadas em 50.000 ou 25.000 UI de vitamina A (15mg e 7,5mg de retinol equivalentes, respectivamente) ou placebo em nascimento.</p>	<p>A suplementação neonatal de vitamina A (NVAS) foi associado a respostas de mais citocinas pró-inflamatórias em mulheres, enquanto a tendência oposta foi observada em homens. Foram encontradas diferenças entre os sexos nos efeitos do NVAS para respostas a vários antígenos recordatórios e para secreção basal em células não estimuladas, sugerindo propriedades imunomoduladoras generalizadas dependentes de sexo do NVAS. Nos homens, o NVAS foi associado a um aumento significativo da IL-10 <i>in vitro</i> para PPD, para LPS e para todos os estímulos analisados coletivamente, mas não em mulheres.</p>
<p>(Qin et al., 2019)</p>	<p>Diferentes doses de suplementação de vitamina C aumentam a resposta imune Th1 à infecção precoce por <i>Plasmodium yoelii</i> 17XL em camundongos BALB/c</p>	<p>Comparar os padrões de resposta imune Th1, os níveis de produção de citocinas inflamatórias associadas, a função e a ativação de DCs e Mϕs em camundongos infectados com <i>Plasmodium yoelii</i> 17XL (<i>P. yoelii</i> 17XL) após tratamento com duas doses de vitamina C para determinar os efeitos da</p>	<p>O tratamento com <u>vitamina C</u> pode aumentar a proliferação e a atividade das células dendríticas (DCs). A suplementação de vitamina C pode induzir uma resposta imune protetora Th1 que se correlaciona com a ativação e função de DCs.</p>

		vitamina C na resposta imune protetora.	
(Elenius et al., 2017)	A relação dos níveis séricos de vitaminas A, D, E e LL-37 com o estado alérgico, a detecção do vírus tonsilar e a resposta imune	Estudar como as vitaminas séricas e os níveis de peptídeo antimicrobiano LL-37 e as doenças alérgicas e tonsilares são associadas à detecção direta <i>in vivo</i> de vírus respiratórios e fatores de transcrição relacionados a subconjuntos de células T, citocinas, bem como interferons tipo I, II e III em amígdalas.	A vitamina A pode ter efeitos antivirais. Papéis importantes da vitamina D e o peptídeo antimicrobiano LL-37 na regulação de células Th17 e Treg e no desenvolvimento de doenças alérgicas. A vitamina D pode promover mecanismos anti-inflamatórios. Existe fraca ou nenhuma associação entre os níveis séricos de vitamina E e a expressão de citocinas ou fatores de transcrição nas amígdalas.
(Ghanem et al., 2015)	A forma α -tocoferol da vitamina E reverte a suscetibilidade associada à idade à infecção pulmonar por <i>Streptococcus pneumoniae</i> modulando o recrutamento de neutrófilos pulmonares	Testar o potencial do α -Toc na mitigação do declínio associado à idade na resistência à pneumonia pneumocócica e obter informações sobre seu mecanismo subjacente.	A suplementação dietética de α -Toc de camundongos idosos resulta no controle da infecção pulmonar e na prevenção da disseminação sistêmica, provavelmente visando o recrutamento excessivamente exuberante de neutrófilos nos pulmões. A suplementação dietética de α -Toc resultou em 50 a 500 vezes menos bactérias nos pulmões e na corrente sanguínea após o desafio intratraqueal de camundongos idosos. Essa suplementação reduziu as respostas a citocinas pró-inflamatórias e PMN (leucócito polimorfonuclear) por <i>S. pneumoniae</i> .

DISCUSSÃO

Alguns estudos demonstram que a vitamina D atua aumentando a imunidade adaptativa, através da ativação e do aumento do número de células T. Isso acontece, pois a vitamina D intensifica a autofagia e como consequência, aumenta a expressão de moléculas de MHC, por células dendríticas, assim provoca uma maior apresentação de antígenos (Hachimura et al., 2018). Dessa forma vai de

encontro a ideia de Alves et al. (2018) e Hornsby et al. (2018), de que tanto durante o desenvolvimento fetal, quanto em jovens e idosos, a vitamina D teve uma correlação positiva com o total de células T.

Diante do ponto de vista de Elenius et al. (2017) a vitamina D apresenta papéis importantes na regulação de células Th17, de Treg e de doenças alérgicas e pode promover mecanismos anti-inflamatórios. De acordo com Ji et al. (2019), em um estudo *in vitro* e *in vivo* com grupo de mulheres com perda recorrente de gravidez (RPL) e grupo controle, foi evidenciado uma correlação positiva entre o nível de vitamina D e a razão Treg / Th17 no grupo RPL, além de perceber a restauração do desequilíbrio de Treg/ Th17 após suplementação com a vitamina D. Por outro lado, Skrobot et al. (2018) afirma que a vitamina D inibe a proliferação das células Th1 e Th17 além de suprimir a diferenciação e a maturação das células dendríticas e linfócitos B. Ademais, Miraglia et al. (2018) em seu trabalho reforça a ideia da relação da vitamina D com as doenças alérgicas ao destacar que níveis séricos mais baixos de dessa vitamina estão associados a um risco aumentado de infecção respiratória em todas as idades.

Segundo Ramos-Martínez et al. (2018), em pacientes asmáticos o tratamento com vitamina D reduziu as infecções respiratórias. Isso acontece, pois, a vitamina D regula a produção de citocinas, provocando um aumento na IL-10, a qual inibe citocinas pró-inflamatórias e estimula as anti-inflamatórias, e causa uma diminuição da produção de IL-5 e IL-9, as quais ativam o processo inflamatório. Desse modo, concorda com as ideias de Abara (2019) e Liu et al. (2019) que mostra que a contribuição da vitamina D em pacientes asmáticos pode beneficiar a função pulmonar e reduzir o risco de exacerbações asmáticas.

É possível observar a importância da vitamina D no tratamento da cicatrização de fraturas quando se tem um quadro de hipovitaminose, porém em condições suficientes de vitamina D, o tratamento com essa vitamina é desnecessário durante o reparo da fratura (Wasnik et al., 2018). Isso corrobora com a ideia de Valerio et al. (2020) que mostra que a vitamina D é essencial na regeneração miogênica, osteogênica, angiogênica e dérmica, além de proteção contra infecções e mitigação da dor, assim auxiliando na cicatrização de fraturas. Estudos de Giakoumis (2020) também apoiam essa ideia ao relatarem que a hipovitaminose D tem sido associada a atrasos na cicatrização de fraturas e aumento da frequência de não união.

Conforme Panniz (2015) declara em seu trabalho, níveis séricos altos de vitamina B9 (Ácido Fólico) podem resultar em alterações de componentes do sistema imunológico. Assim Gomes (2019), concordando com essa ideia, expôs que a vitamina B9 (Ácido Fólico) administrada diariamente em doses de 5mg, provoca um menor número de células T reguladoras. Contudo Novaes et al. (2005) encontrou em seus estudos que em idosos com deficiência nutricional dessa vitamina ocorre uma diminuição na contagem absoluta de células CD4+.

Segundo Spinas et al. (2015) a vitamina B1 (tiamina) suprime o NF-kappaB induzido pelo estresse oxidativo, além disso, relata que a deficiência dessa vitamina pode causar uma super expressão de citocinas pró-inflamatórias, como produtos IL-1, TNF, IL-6 e ácido araquidônico. Entretanto, estudos mais recentes elaborados por Hu et al. (2018) relatou que a suplementação com a vitamina B1 promoveu sinalização de NF- κ B e produção de IL-6 e TNF- α em macrófagos, apontando uma ideia contrária.

De acordo com Agrawal et al. (2016) a deficiência de biotina (vitamina B7) pode melhorar as respostas pró-inflamatórias às citocinas das células dendríticas e o aumento dessas citocinas leva à indução de respostas pró-inflamatórias Th1/Th17. Corroborando com essa ideia os estudos de Elahi et al. (2018) concluiu que a deficiência de biotina aumenta a resposta pró-inflamatória nos linfócitos T CD4 + humanos e que também provoca à ativação da sinalização de mTOR nas células T CD4 + , levando à produção de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , TNF e IL-17 e diminuição da expressão de Tregs, com isso aumenta o processo inflamatório, pois a principal função das Tregs é suprimir a inflamação por meio da secreção de citocinas antiinflamatórias IL-10 e TGF- β .

A vitamina A desempenha um papel importante na função imunológica, incluindo imunidade inata, imunidade mediada por células e imunidade a anticorpos humorais, e uma deficiência de tal vitamina afeta o sistema imune, aumentando a resposta do T-helper tipo 1 (Th1) e elevando os níveis de citocinas pró-inflamatórias (García, 2012). Todavia, em um estudo mais recente elaborado por Jensen et al. (2017) foi verificado que uma suplementação neonatal de vitamina A (NVA) foi associado a respostas de mais citocinas pró-inflamatórias em mulheres, enquanto a tendência oposta foi observada em homens. Não foram encontrados estudos que destaquem essa resposta distinta entre os sexos.

A associação da vitamina A ao receptor de ácido retinóico β (RAR β) epitelial é necessário para o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas, sendo tal associação responsável pelo aumento da função efetora das células Th 17, como destaca Gattu et al. (2019). Confirmando essa ideia Oliveira et al. (2018) mostra que a vitamina A regula as respostas imunes e restaura o equilíbrio Th17 / Treg, principalmente na mucosa intestinal, mostrando que o ácido retinóico desempenha um papel importante na homeostase da mucosa intestinal.

Nas palavras de Iyer et al. (2020) os níveis de vitamina A na homeostase potencializam a comunicação epitelial-intrínseca e extrínseca precoce durante a infecção para montar uma defesa eficaz. Reforçando e completando essa ideia, o estudo de Sirisinha (2015) mostra que a vitamina A, tem um papel essencial na homeostase da mucosa, controlando a tolerância e a imunidade nesses tecidos não linfóides, e ainda aponta que o papel dessa vitamina na imunidade da mucosa está muito além de regular a resposta adaptativa das células Th1-Th2, pois é altamente pleiotrópico e mais complicado, por

exemplo: polariza o fenótipo de Células Dendríticas e macrófagos da mucosa; direciona a migração intestinal de Células T e B; induz diferenciação de células T efetoras e subpopulação de Treg; equilibra a subpopulação de células linfoides inatas (ILCs) da mucosa e influencia a composição da microbiota.

Como descrito por Elenius et al. (2017) em seu trabalho, a vitamina A pode ter efeitos antivirais. Os estudos de Luz et al. (2001) e Lee e Ko (2017) convergem com esse relato, no qual o primeiro aponta que a suplementação de tal vitamina está associada a uma queda na morbidade e na mortalidade em doenças infecciosas na infância, como é o caso do sarampo, e o segundo demonstra o papel crucial da vitamina A na eficácia antiviral, via modulação da microbiota intestinal, ao apontar o efeito inibidor dessa vitamina na replicação de norovírus murinho por promover o aumento de *Lactobacillus* sp.

Foi observado no estudo de Biasebetti et al. (2018) que a vitamina C auxilia o sistema imunitário nas funções dos fagócitos, na produção de citocinas, na expressão gênica das moléculas de adesão dos monócitos e na proliferação das células T, com isso essa vitamina participa da produção de anticorpos e células de defesa. Além disso, Jeong et al. (2014) verificou que a vitamina C estimula as células dendríticas (DCs) a secretar mais IL-12 e, assim, leva as células T CD4 (+) virgens a se diferenciarem nas células Th1. Isso condiz com os estudos encontrados de QIN et al. (2019) ao confirma que o tratamento com vitamina C pode aumentar a proliferação e a atividade das células dendríticas (DCs) e que a suplementação com essa vitamina pode induzir uma resposta imune protetora Th1 que se correlaciona com a ativação e função de DCs.

Para Elenius et al. (2017), existe uma fraca ou nenhuma associação entre os níveis séricos de vitamina E e a expressão de citocinas ou fatores de transcrição. Em contrapartida, Biasebetti et al. (2018) relatou que a deficiência da vitamina E pode comprometer vários aspectos da resposta imune, entre eles a imunidade mediada por células B e T.

Além disso, Biasebetti et al. (2018) destaca que a suplementação com vitamina E em concentração muito acima da recomendada contribui positivamente para alguns aspectos da função imunitária, por exemplo pode contribuir para a melhora da resposta imunitária celular e diminuição da produção da prostaglandina E2 nos idosos, o que vai de encontro com o estudo elaborado por Ghanem et al. (2015), o qual demonstrou a ação dessa suplementação no controle da infecção pulmonar e na prevenção da disseminação sistêmica ao reduzir as respostas a citocinas pró-inflamatórias e PMN (leucócito polimorfonuclear) por *S. pneumoniae*.

O baixo suprimento de micronutrientes na dieta pode ter efeitos negativos para a saúde. Diante disso, a adequação nutricional de vitaminas está intimamente relacionada ao bom funcionamento do sistema imunológico (Sarni et al., 2010).

Apesar dos resultados não citarem os efeitos das vitaminas B2, B3, B5, B6, B12, essas já foram citadas na literatura com atividades imunomoduladoras ativando o sistema imunológico. A B2 e B3

apresenta um efeito antioxidante e protetora para o organismo, a B6 e B12 sua deficiência podem prejudicar o sistema imune (Cotta, 2020).

Segundo He (2018) a vitamina B5 pode induzir as células epiteliais a expressarem citocinas inflamatórias, além de inibir significativamente o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), regulando a imunidade inata e imunidade adaptativa.

A deficiência de vitamina B6 mostrou um efeito negativo na imunidade celular pois inibe a proliferação de linfócitos e interfere em sua diferenciação (Elmadfa, 2019) Além disso, essa vitamina, nos locais de inflamação, pode servir como cofator nas vias de produção de metabólitos com efeitos imunomoduladores (Ueland, 2017)

Foi demonstrado que a vitamina B12 desempenha um papel importante para a resposta imune citotóxica mediada por células Natural Killer (NK) e células T CD8 + pela regulação positiva dessas células (Elmadfa, 2019)

Diante disso, é evidente que as vitaminas desempenham um importante papel no controle e na homeostasia do sistema de defesa do organismo, contribuindo assim para a manutenção da saúde (Bianchini; Penteado, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos observados, as vitaminas A, B1, C, D e E mostraram ter atividades moduladoras, uma vez que provocaram alterações significativas na atividade inflamatória, ao aumentarem os níveis de citocinas pró inflamatórias, além de um aumento na proliferação das células T reguladoras. Além disso as vitaminas B7, B9 desenvolveram um papel imunossupressor, pois foram capazes de promover uma diminuição no número de células T reguladoras, além de causarem uma diminuição das células TCD4. Porém novos estudos devem ser elaborados pelos pesquisadores da área para elucidar essas possíveis atividades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abara S (2019). Artículos de revisión / review articles vitamina d y asma vitamin d and asthma. *Neumol Pediatr*, 14(4): 205-209.
- Abe-Matsumoto LT, Sampaio GR, Bastos DH (2015). Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. *Cad. Saúde Pública*, 31(7): 1371-1380.
- Agrawal S, Agrawal A, Said HM (2016). A deficiência de biotina aumenta a resposta inflamatória das células dendríticas humanas. *American Journal of Physiology*, 311(3): 386-391.
- Alves AS, Ishimura ME, Duarte YAO, Bueno V (2018). Parameters of the immune system and vitamin D levels in old individuals. *Frontiers in Immunology*, 9(1): 24.

- Bianchini R, Penteadó MVC (1999). Teores de retinol, beta-caroteno e alfa-tocoferol em leites bovinos comercializados na cidade de São Paulo. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 19(3): 349–355.
- Biasebetti MBC, Rodrigues ID, Mazur CE (2018). Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão relation of vitamin and mineral consumption with the immune system: a brief review. *Visão Acadêmica*, 19(1): 57737.
- Bruhn FHP (2018). *Estudo da retenção de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis empregando cromatografia com fluido supercrítico de ultra alta eficiência e desenvolvimento de métodos de acordo com os conceitos de analytical quality by design*. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas- SP.
- Correia LF, Faraoni AS, Sant'ana HM (2008). Efeitos do processamento industrial de alimentos sobre a estabilidade de vitaminas. *Alim. Nutri.*, 19(1): 83-95.
- Cotta C (2020). *Guia de nutrição para o seu sistema imune*. Aché, 12(1).
- Elahi A, Sabui S, Narasappa NN, Agrawal S, Lambrecht NW, Agrawal A, Said HM (2018). Biotin Deficiency Induces Th1- and Th17-Mediated Proinflammatory Responses in Human CD4 + T Lymphocytes via Activation of the mTOR Signaling Pathway. *The Journal of Immunology*, 200(8): 2563–2570.
- Elenius V, Palomares O, Waris M, Turunen R, Puhakka T, Ruckert B, Vourinen T, Allander T, Vahlberg T, Akdis M, Camargo Jr CA, Akdis CA, Jartti T (2017). The relationship of serum vitamins A, D, e and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response. *PLoS ONE*, 12(2): 172350.
- Elmadfa I, Meyer AL (2019). The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 19(8):1110 - 1115.
- Galvão TF, Pereira MG (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(1): 183–184.
- García OP (2012). Micronutrients, immunology and inflammation: Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity. *Proc Nutr Soc*, s.l(s.n): 290–297.
- Gattu S, Bang YJ, Pendse M, Dende C, Chara AL, Harris TA, Wang Y, Ruhn KA, Kuang Z, Sockanathan S, Hooper LV (2019). Epithelial retinoic acid receptor β regulates serum amyloid A expression and Vitamin A-dependent intestinal immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 166(22): 10911–10916.
- Ghanem ENB, Clark S, Du X, Wu D, Camilli A, Leong JM, Meydani SN (2015). The α -Tocopherol Form of Vitamin E Reverses Age-Associated Susceptibility to Streptococcus pneumoniae Lung Infection by Modulating Pulmonary Neutrophil Recruitment. *The Journal of Immunology*, 194(3): 1090–1099.

- Giakoumis M (2020). The Impact of Vitamin D Levels in Foot and Ankle Surgery. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 37(2): 305-315.
- Gomes GW (2019). *Ácido fólico em excesso: efeitos sobre o metabolismo das vitaminas B2 e B6, o catabolismo do triptofano e a resposta imune*. Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo - SP.
- Hachimura S, Totsuka M, Hosono A (2018). Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82(4): 584–599.
- He W, Hu S, Du X, Wen Q, Zhong X, Zhou X, Zhou C, Xiong W, Gao Y, Zhang S, Wang R, Yang J, Ma L (2018). Vitamin B5 Reduces Bacterial Growth via Regulating Innate Immunity and Adaptive Immunity in Mice Infected with Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 9(1): 365.
- Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, Weiss ST, Carey VJ, O'Connor G, Hawrylowicz C (2018). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(1): 269–278.e1.
- Hu S, He W, Du X, Huang Y, Fu Y, Yang Y, Hu C, Li S, Wang Q, Wen Q, Zhou X, Zhou C, Zhong XP, Ma L (2018). Vitamin B1 Helps to Limit Mycobacterium tuberculosis Growth via Regulating Innate Immunity in a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Manner. *Frontiers in immunology*, 9: 1778.
- Iyer N, Grizotte-Lake M, Duncan K, Gordon SR, Palmer ACS, Calvin C, Zhong G, Isoherranen N, Vaishnava S (2020). Epithelium intrinsic vitamin A signaling co-ordinates pathogen clearance in the gut via IL-18. *PLOS Pathogens*, 16(4): e1008360.
- Jensen KJ, Sondergaard MJ, Andersen A, Martins C, Erikstrup C, Aaby P, Flanagan, Benn CS (2017). Long-term sex-differential effects of neonatal Vitamin A supplementation on in vitro cytokine responses. *British Journal of Nutrition*, 118(11): 942–948.
- Jeong YJ, Kim JH, Hong JM, Kang JS, Kim HR, Lee WJ, Hwang Y (2014). Vitamin C treatment of mouse bone marrow-derived dendritic cells enhanced CD8+ memory T cell production capacity of these cells in vivo. *Immunobiology*, 219(7): 554–564.
- Ji J, Zhai H, Zhou H, Song S, Mor G, Liao A (2019). The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*, 81(6): e13112.
- Lee H, Ko G (2017). New perspectives regarding the antiviral effect of vitamin A on norovirus using modulation of gut microbiota. *Gut Microbes*, 8(6): 616–620.


- Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, Li K, Lv HF, Fang X, Wu WF (2019). Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respiratory research*, 20(1): 161.
- Lopes ALM, Fracoli L (2008). A. Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4): 771–778.
- Luz KG, Succi RC, Torres E (2001). Vitamin A serum level in children with visceral leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(4): 381–384.
- Mendonça Júnior AF, Braga AP, Rodrigues APMS, Sales LEM (2011). Vitaminas: uma abordagem prática de uso na alimentação de ruminantes vitamins: a practical approach to use the feeding of ruminants. *Agropecuária científica no semiárido*, 6(4): 94.
- Miraglia M, Indolfi C, Strisciuglio C (2018). Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *Journal of clinical gastroenterology*, 52(1):86–88.
- Novaes MRCG, Ito MK, Arruda SF, Rodrigues P, Lisboa AQ (2005). Suplementação de micronutrientes na senescência: implicações nos mecanismos imunológicos Micronutrients supplementation during the senescence: implications for the immunological functions *Rev. Nutr.*, 18(3): 9.
- Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN (2018). Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases Mediators of Inflammation. *Hindawi Limited*, 1: 1-17.
- Panniz C (2015). *Efeitos do ácido fólico não metabolizado na metilação global do DNA, na expressão de RNAm dos genes de DHFR, MTHFR, interferon-Y, TNF-a e interleucina-8, e na citotoxicidade das células NK.* Tese (Doutorado em Análises Clínicas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo - SP.
- Pimentel GMC, Pinheiro MPN (2019). A carência nutricional e o desenvolvimento de doenças bucais. *Revista Saúde - UNG-Ser*, 13(1): 3771.
- Qin X, Liu J, Du Y, Li Y, Zheng L, Cheng G, Cao Y (2019). Different doses of vitamin C supplementation enhances the Th1 immune response to early Plasmodium yoelii 17XL infection in BALB/c mice. *International Immunopharmacology*, 70(1) 387–395.
- Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Córdova-Aguirre JCFF, Rojas-Serrano J, Chavarría A, Velasco-Medina A, Velázquez-Sámano G (2018). Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*, 108(1): 239–246.
- Roberto TS, Magnoni D, Cukier C (2014). Aplicações Clínicas das Vitaminas do Complexo B. *Essential nutrition*, 1(1): 1-18.


- Sarni ROS, Souza FIS, Cocco RR, Mallozi MC, Solé D (2010). Micronutrientes e sistema imunológico. *Rev. bras. alergía imunopatol*, 33(1): 8–13.
- Sirisinha S (2015). The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 33(1): 71-89.
- Skrobot A, Demkow U, Wachowska M (2018). Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1108(1): 13–23.
- Spinas E, Saggini A, Kritas S, Cerulli L, Carafe A, Antinolfi P, Contas P (2015). Crosstalk between vitamin b and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29(2): 283-288.
- Ueland PM, Mccann A, Midttun O, Ulvik A (2017). Inflamação, vitamina B6 e vias relacionadas. *Aspectos moleculares da medicina*, 53(1): 10-27.
- Valerio MS, Janakiram NB, Goldman SM, Dearth CL (2020). Pleiotropic actions of Vitamin D in composite musculoskeletal trauma. *Injury*, 51(9): 23.
- Wasnik S, Rundle CH, Baylink DJ, Yazadi MS, Carreon EE, Xu Y, Qin X, LAau KHW, Tang X (2018). 1,25-Dihydroxyvitamin D suppresses M1 macrophages and promotes M2 differentiation at bone injury sites. *JCI insight*, 3(17): 98773.
- Zaninelli D (2018). *Suplementação de vitaminas e minerais: o que é preciso saber*. PEBMED.


A aplicação das vitaminas no tratamento de hipersensibilidade: uma revisão integrativa da literatura


Recebido em: 11/09/2020

Aceito em: 25/09/2020

 10.46420/9786588319253cap5

Lucas Filgueira Tavares^{1*} 

Larissa Oliveira Landim² 

Fernando Gomes Figueredo³ 

INTRODUÇÃO

As vitaminas são compostos orgânicos, importantes em diversos processos bioquímicos do nosso corpo. São classificadas em dois grupos, de acordo com a solubilidade. As vitaminas hidrossolúveis, são aquelas solúveis em água e que não são armazenadas no corpo (Complexo B e a Vitamina c) e as vitaminas lipossolúveis que são solúveis em lipídios e podem ser armazenadas no organismo (Vitaminas A, D, E, K) (Celant, 2010).

Essas moléculas são essenciais para o funcionamento e o desenvolvimento do organismo, pois possuem uma ampla atividade biológica, podendo atuar como cofatores de enzimas em diversas reações químicas e como agentes oxidantes, por participarem da modulação do balanço oxidativo (Ramos et al., 2014). Dentre essas atividades é possível destacar os principais papéis das vitaminas lipossolúveis, como a proteção contra doenças cardiovasculares, a regulação do metabolismo de cálcio e fósforo, a prevenção da formação de radicais livres, a biossíntese dos fatores de coagulação, o processo de carboxilação e a regulação do sistema imunológico (Moreira et al., 2016). Já as hidrossolúveis são importantes pois mantêm um bom funcionamento do sistema cardiológico e nervoso, atuam na formação de células sanguíneas e produção de anticorpos, auxiliando na defesa do organismo contra infecções (Rubert et al., 2017).

Diante disso, é fundamental prevenir o excesso e a deficiência vitamínica a fim de evitar o aparecimento de doenças. A deficiência de vitaminas de uma forma geral, pode gerar problemas na visão, afetar o sistema nervoso e cardiovascular, pode causar anemias, hemorragias, fadiga aguda, deformidades ósseas, além de ter relação com algumas reações de hipersensibilidade. Já o excesso está relacionado com vitaminas lipossolúveis que acarreta quadros hemorrágicos, tremores, sensações como

¹ Acadêmico de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO - FMJ).

² Acadêmico de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO - FMJ).

³ Docente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (ESTÁCIO - FMJ).

* Autor correspondente: lucas.filgueira@hotmail.com

dormência e ardor, além de erupções na pele, diarreia, afetam o funcionamento adequado do rim e pode ocorrer casos de trombose (Pires, 2012).

Nesse contexto, alguns estudos verificam a relação de algumas vitaminas com reações de hipersensibilidade tanto em adultos como em crianças. Mudanças na dieta que altera os valores séricos de vitaminas, podendo provocar uma deficiência vitamínica, estão dentro dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças relacionadas à hipersensibilidade. Diante disso, as manifestações clínicas das alergias são classificadas de acordo com os tipos de mecanismo imunológico: mediados pela imunoglobulina E, mediada por células (linfócito T) ou pelos dois. Essas manifestações podem estar envolvidas com sistema cutâneo, gastrointestinal, respiratório, cardiovascular, neurológico e geniturinário (Asbai; Sban, 2012).

Trabalhos apontam que o a suplementação com vitaminas é benéfica para o tratamento de hipersensibilidades, principalmente do tipo I. Esses estudos mostraram que altas dosagens das vitaminas agem reduzindo sintomas específicos e inespecíficos da asma, rinite alérgica e dermatite. Isso acontece devido a uma redução significativa dos níveis de histamina (Vollbracht et al., 2018).

Portanto, esse estudo tem como objetivo analisar como a carência de vitaminas tem relação com a hipersensibilidade e avaliar o papel dessas no tratamento de hipersensibilidade, a fim de se entender a importância da suplementação no tratamento e prevenção.

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica com abordagem de natureza descritiva e exploratória; a respeito da revisão bibliográfica, essa utiliza a bibliografia como uma temática específica sintetizando as informações encontradas de forma crítica (Galvão; Pereira, 2014).

De acordo com as pesquisas exploratórias, possibilita uma proximidade com o problema, tornando-o mais esclarecedor. Já as pesquisas descritivas, têm as características de descreverem determinado fenômeno ou população, ou até mesmo estabelecer relações entre variáveis (Lopes; Fracolli, 2008).

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas: PubMed, Medline e Lilacs; através das palavras-chaves: “vitamina + atopia” “vitamina + dermatite atópica” “vitamina D + doenças alérgicas” “vitamina + hipersensibilidade”. Foram incluídos artigos em português, espanhol e principalmente em inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão sistemática, ausência de resumo nas

plataformas de busca citadas acima e artigos duplicados. No fluxograma a seguir (Figura 1), elaborado pelo próprio autor, mostra como a coleta de dados foi realizada.

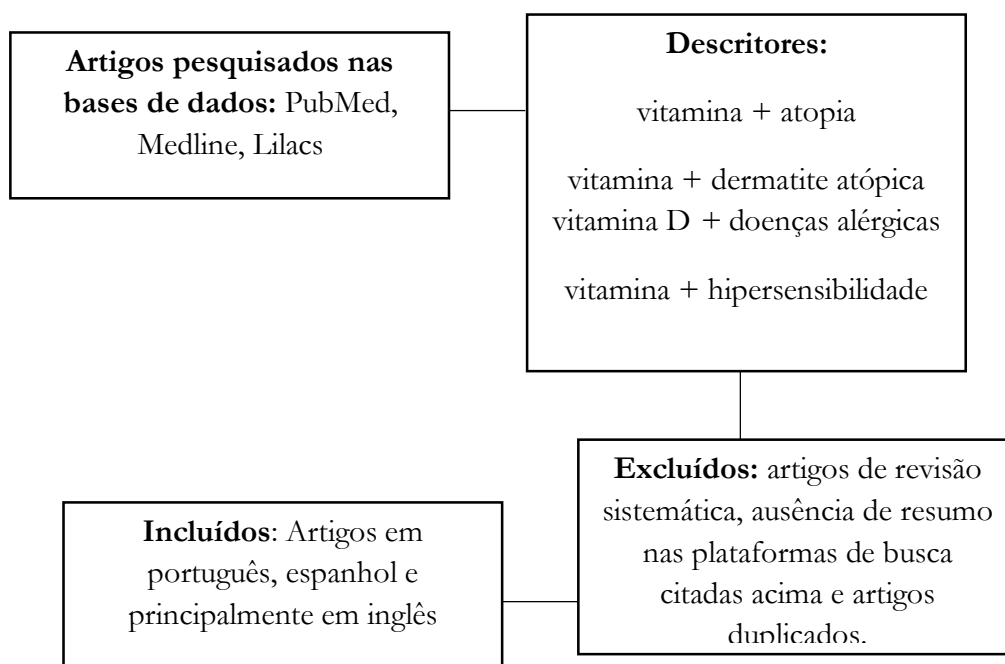


Figura 1. Fluxograma representando o processo e as etapas de seleção dos estudos que foram incluídos na revisão. Fonte: dados da pesquisa (2018-2020).

COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

A pesquisa foi realizada no período entre o ano de julho de 2020 a setembro de 2020;

ASPECTOS LEGAIS E ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão não foi necessária que essa pesquisa fosse submetida ao Comitê de Ética, conforme a Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Durante a pesquisa foram encontrados 1385 artigos dentre os quais 520 na base Medline, 10 Lilacs e 855 na base Pubmed. Os artigos que não se adequaram nos critérios de inclusão e encontrados duplicados em diferentes fontes de dados foram excluídos da pesquisa. Destes foram eliminados do trabalho 1067, Logo em seguida foi realizado a leitura dos títulos e resumo dos artigos (n=318), e foram descartados 161 por não abordar o tema em questão, por fim apenas 14 artigos foram selecionados apresentando informação relevantes e condizentes com tema proposto no presente trabalho, envolvendo vitaminas e sistema imunológico.

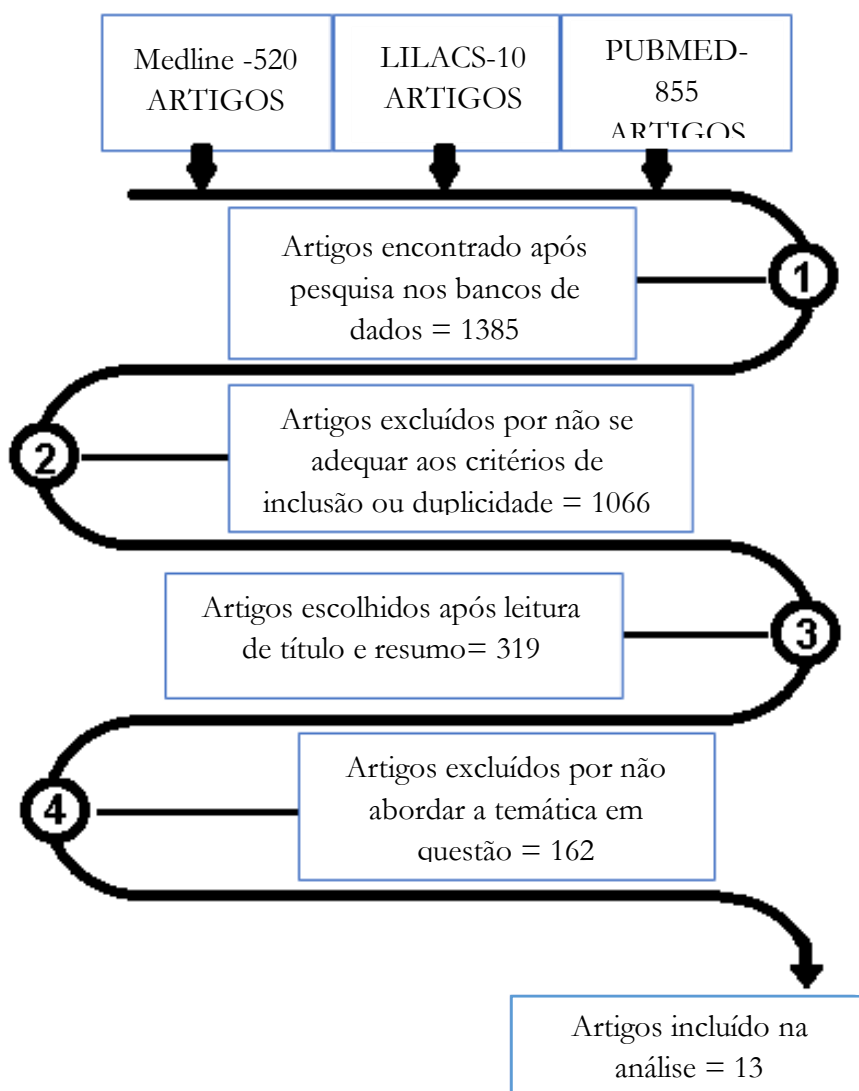


Figura 2. Fluxograma do resultado dos artigos que integraram a pesquisa. Fonte: o autor.

Quadro 1. Caracterização de artigos incluídos na pesquisa que abordam pontos das vitaminas e hipersensibilidade. Fonte: o autor.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Vollbracht et al. (2018)	Vitamina C intravenosa no tratamento de alergias: uma análise interina de subgrupos de um estudo observacional de longo prazo	Obter dados do presente estudo multicêntrico, prospectivo e observacional para documentar os efeitos clínicos de altas doses de vitamina C no tratamento de pacientes com alergias respiratórias ou cutâneas usadas	A redução do estresse oxidativo e da inflamação pela vitamina C pode ser benéfica em pacientes com doenças alérgicas. O tratamento de doenças respiratórias e cutâneas com altas doses de vitamina C é benéfico.

Fortes et al. (2019)	Suplementação pré-natal de ácido fólico e ferro e dermatite atópica nos primeiros 6 anos de vida	Investigar se a ingestão de suplementos alimentares durante a gravidez estava associada ao risco de desenvolvimento de dermatite atópica (DA) nos primeiros 6 anos de vida, controlando todos os possíveis fatores de confusão.	A ingestão pré-natal de ácido fólico (vitamina B9) e suplementos de ferro são fatores protetores para o desenvolvimento de dermatite atópica nos primeiros 6 anos de vida.
Schwartz et al. (2019)	O receptor alfa de ácido retinóico reprime um programa transcricional e epigenômico Th9 para reduzir patologias alérgicas	Pesquisar amplamente os efeitos transcritos do Ácido Retinóico (AR) nos principais subconjuntos de Th.	O Ácido Retinóico (AR) antagonizou os fatores de transcrição (TFs) promotores de Th9 e reprimiu um programa transcricional Th9 mais amplo, indicando um papel importante na sinalização de AR neste subconjunto de Th. A sinalização da AR é reduzida no cenário de inflamação alérgica aguda.
Sánchez et al. (2019)	A expressão de <i>PTGDR</i> é aumentada através do mecanismo de receptores de ácido retinóico (RAR) na alergia	Analisar o efeito do ácido retinóico (AR) na expressão de <i>PTGDR</i> , uma produção de citocinas como bem como avaliar uma ligação de receptores RA a sequências RA-Response Elements (RARE).	O ATRA (ácido retinóico trans) regula a expressão de <i>PTGDR</i> (gene do receptor da prostaglandina D), o que pode ser importante na regulação das respostas Th1 e Th2 em doenças alérgicas.
Hiene et al. (2018)	O ácido 9-cis retinóico modula a resposta imune alérgica do tipo I	Investigar se e em que medida o 9cRA (ácido 9-cis retinóico) modula a resposta imune humoral.	O 9cRA tem como alvo a resposta imune humoral em um modelo de sensibilização alérgica, promovendo uma resposta IgA específica e diminuindo a resposta IgE. Os retinóides ativadores do receptor retinóide X (RXR) desempenham um papel importante na regulação fisiológica da IgE devido à síntese endógena do 9cRA.
Hornsby et al. (2018)	Suplementação de vitamina D durante a gravidez: efeito no sistema imunológico neonatal em um estudo controlado randomizado	Investigar o efeito na imunidade neonatal da suplementação materna com 4400 UI / d de vitamina D ₃ durante o segundo e o terceiro trimestre de gravidez, usando um subconjunto de amostras de sangue do cordão umbilical de um ensaio clínico	Os recém-nascidos de mães suplementadas com 4400 UI / d de vitamina D ₃ apresentaram maiores respostas de citocinas inatas, maior produção de IL-17A em resposta à estimulação de células T e maior produção de IL-10 induzida por dexametasona. Dada a evidência de fortes respostas imunes neonatais no início da vida, associadas a diminuição do desenvolvimento de

		randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Ensaio de redução da asma pré-natal de vitamina D).	hipersensibilidade tipo I, como a asma, esse efeito provavelmente levará a uma melhoria da saúde respiratória no início da vida.
Matsui et al. (2018)	A deficiência de vitamina D agrava a sensibilização e a diarreia alérgica em um modelo de alergia alimentar de murinos	Investigar os mecanismos pelos quais a deficiência de 25 (OH) D promove alergias alimentares (AF)	A deficiência de 25 (OH) D promove sensibilização e exacerba a FA (alergia alimentar) em um modelo murino, por mecanismos que podem envolver o aumento da expressão de IL-4 na linfonodos mesentéricos de camundongos com deficiência de vitamina D.
Gorman et al. (2018)	Investigando o papel das células T reguladoras, mastócitos e interleucina-9 no controle da inflamação da pele pela vitamina D	Investigar a capacidade de uso tópico de 1,25 (OH) ₂ D para suprimir a dermatite de contato através de um processo dependente de IL-9, examinando mastócitos e células T secretoras de IL-9.	O 1,25 (OH) ₂ D e seus análogos podem ser usados para controlar as doenças inflamatórias da pele, tais como dermatite alérgica e psoríase. O 1,25 (OH) ₂ D pode ser mais eficaz como agente preventivo do que curativo da inflamação da pele.
Jerzyńska et al. (2018)	Efeitos clínicos e imunológicos da suplementação de vitamina D durante a temporada de pólen em crianças com rinite alérgica	Comparar a eficácia clínica e imunológica da suplementação diária de vitamina D 1000 UI durante a temporada de pólen (durante alta exposição solar no verão) ao placebo em crianças com rinite alérgica, levando em consideração o fato de déficits de vitamina D na Europa Central na população em geral	Os resultados fornecem evidências diretas da eficácia e segurança da vitamina D 1000 UI como tratamento complementar da alergia ao pólen de gramíneas em crianças com rinite alérgica durante a estação do pólen

Bavi et al. (2019)	Rinossinusite crônica com polipose e níveis séricos de vitamina D	Comparar os níveis séricos de vitamina D3 em pacientes com RCSwNP (rinossinusite crônica com polipose nasal) e controles saudáveis.	Em pacientes iranianos com rinossinusite crônica com polipose nasal foi observado um nível significativo mais baixo de vitamina D. Os níveis séricos de vitamina D podem ser usados para auxiliar no tratamento desses pacientes e esses dados podem ser aplicados para determinar melhor a gravidade da doença.
Kanatani et al. (2019)	Associação entre deficiência de vitamina D e sintoma alérgico em gestantes	Investigar a associação entre deficiência sérica de vitamina D e sintomas alérgicos.	As mulheres grávidas tiveram uma probabilidade significativamente maior de apresentar sintomas alérgicos se o nível de 25 (OH) D fosse < 20ng / mL, em comparação com as não deficientes. Pode-se reduzir os sintomas em aproximadamente 30%, garantindo um nível de 20 ng / mL no nível sérico de 25 (OH) D para mulheres grávidas.
Peçanha et al. (2019)	Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente	Determinar a prevalência de deficiência / insuficiência de vitamina D em indivíduos com susceptibilidade recorrente e / ou idade de 0 a 18 anos e residentes na microrregião de Viçosa (MG) atendidos em um centro de referência e determinar sua associação com os principais fatores de risco para sibilância.	As concentrações de vitamina D foram inversamente associadas a eventos sibilantes no primeiro ano de vida, história pessoal de dermatite atópica e poluição ambiental. A suplementação de vitamina D provou ser um fator protetor na população estudada.
D'Cruz et al. (2018)	Exposição solar longa que influencie a síntese subcutânea alta da vitamina D3 pode ser associada à exacerbação de sintomas na asma alérgica	Determinar os níveis ideais de exposição à luz solar direta que facilitarão a síntese subcutânea de vitamina D3 sem causar exacerbação dos sintomas de asma que seriam prejudiciais à função pulmonar, especialmente em pacientes idosos asmáticos.	Observou-se o desenvolvimento de sintomas leves de asma em pacientes que apresentavam baixos níveis séricos de vitamina D (<25 nmol / L) e / ou apresentavam sinais clínicos de hipovitaminose-D, tendo, portanto, uma necessidade clínica da administração de colecalciferol (um suplemento de vitamina D3). Pacientes com hipovitaminose-D, tratados com colecalciferol tiveram seus sintomas de asma sob bom controle desde o início (sem sibilos, sem aperto no peito ou dispnéia).

DISCUSSÃO

A vitamina C é benéfica para o sistema de defesa do hospedeiro pois regula a imunidade inata nos pulmões, sua administração é capaz de diminuir a duração da ventilação mecânica, refletindo em uma diminuição do estresse oxidativo, um componente crucial do sistema de defesa do hospedeiro e da resposta inflamatória. No entanto, o estresse oxidativo excessivo pode causar uma resposta inflamatória sistêmica levando a danos nos tecidos. Isso justifica o fato da suplementação de vitamina C diminuir o risco de pneumonia em pacientes com deficiência de vitamina C (Li; Li, 2016). Tal afirmação corrobora com a ideia de Vollbracht et al. (2018), o qual expõe em seu trabalho que altas doses diárias de vitamina C é benéfica no tratamento de algumas hipersensibilidades do tipo I, com as alergias respiratórias e cutâneas por causa do seu papel redutor no estresse oxidativo e no processo inflamatório.

De acordo com Jong et al. (2012) a vitamina B9 em altas concentrações no plasma materno aumenta o risco de desenvolver dermatite atópica, mas não o de falta de ar na infância. Opondo-se a isso, um estudo mais recente elaborado por Fortes et al. (2019) mostrou que a ingestão pré-natal dessa vitamina e suplementos de ferro são fatores protetores para o desenvolvimento de dermatite atópica nos primeiros 6 anos de vida.

Segundo Rampal et al. (2016), a vitamina A tem um papel pró-inflamatório durante a inflamação *in vitro*, o que é contrário à sua posição estabelecida como anti-inflamatório. Essa vitamina antagoniza a diferenciação de células Th9 *in vitro* e apresenta o potencial de modular o equilíbrio Th1 / Th17 / Th9, dependendo do microambiente intestinal. Tal modulação do subtipo Th específica pode representar o mecanismo para verificar a ativação simultânea de dois braços da resposta efetiva das células T e pode ser especialmente importante em situações patológicas em que a polarização de Th1 e Th17 é uma característica predominante relacionada à inflamação. Isso explica o que Schwartz et al. (2019) expôs em seu trabalho, ao apontar que a vitamina A antagoniza os fatores de transcrição (TFs) promotores de Th9 (células de perfil pró-inflamatório) e reprime um programa transcricional Th9 mais amplo, indicando um papel importante na sinalização de vitamina A neste subconjunto de Th, e relatar que a deficiência dessa vitamina está associada ao aumento da prevalência e gravidade da asma.

Em um primeiro estudo Sánchez et al. (2016) afirmou que o papel da vitamina A na alergia não é totalmente compreendido, visto que não foi possível elucidar o mecanismo de ativação das células T, porém relata que essa vitamina auxilia na diferenciação e na maturação funcional das células imunes inatas, além de regular o equilíbrio TH1/TH2. Já em um trabalho mais recente Sánchez et al. (2019) mostrou que o ácido retinóico regula a expressão de *PTGDR* (gene do receptor da prostaglandina D), o que pode ser importante na regulação das respostas Th1 e Th2 em doenças alérgicas.

Para Hiene et al. (2018) O ácido retinóico (AR) tem como alvo a resposta imune humoral em um modelo de sensibilização alérgica, promovendo uma resposta IgA específica e diminuindo a resposta IgE. Diante disso, Seo et al. (2017) explica essa ideia ao demonstrar em um ensaio que o AR diminuiu ligeiramente a proliferação de células B na presença de IL-4 em altas e baixas densidades de células B, indicando que a atividade antiproliferativa do AR é indireta na supressão da produção de IgE e que essa supressão é principalmente atribuível ao seu efeito na diferenciação de células B. Em seus achados Nakatsuma (2017) também apoia essa ideia, ao provar em seu estudo que a deficiência de vitamina A desencadeou respostas fortes de imunoglobulinas e de respostas de IgE que causaram alergia na pele.

Do ponto de vista de Peçanha et al. (2019), as concentrações de vitamina D são inversamente associadas a eventos de hipersensibilidade no primeiro ano de vida. Confirmando essa ideia, o estudo de Hornsby et al. (2018) mostrou que recém-nascidos de mães suplementadas com essa vitamina apresentaram maiores respostas de citocinas inatas, maior produção de IL-17A em resposta à estimulação de células T e maior produção de IL-10 induzida por dexametasona.

Segundo Hornsby et al. (2018), é evidente o papel da vitamina D no controle de fortes respostas imunes neonatais, refletindo na diminuição do desenvolvimento da asma. Seguindo a mesma concepção D'Cruz et al. (2018) observou que houve um desenvolvimento de sintomas leves de asma em pacientes que apresentavam baixos níveis séricos de vitamina D ou hipovitaminose D. Além disso, Matsui et al. (2018), em um modelo murino, provou que a deficiência dessa vitamina promove sensibilização e exacerba a alergia alimentar, por mecanismos que podem envolver o aumento da expressão de IL-4 na linfonodos mesentéricos de camundongos com deficiência de vitamina D.

A vitamina D pode ser usada para controlar as doenças inflamatórias da pele, tais como dermatite alérgica e psoríase (Gorman et al., 2018). Além disso, a eficácia dessa vitamina no tratamento de doenças alérgicas respiratórias foi demonstrada nos estudos de Jerzyńska et al. (2018), ao apontar a importância de tal vitamina como tratamento complementar da alergia ao pólen em crianças com rinite alérgica, e de D'Cruz et al. (2018) ao mostrar que a suplementação com a vitamina D em pacientes com hipovitaminose D promoveu, desde o início, um bom controle dos sintomas da asma (sem sibilos, sem aperto no peito ou dispneia).

Foi encontrado também, uma ação preventiva da vitamina D nos quadros de hipersensibilidade (Peçanha et al., 2019). Para Bavi et al. (2019) os níveis séricos de vitamina D podem ser usados como tratamento nesses pacientes e esses dados podem ser aplicados para determinar melhor a gravidade da doença. Apoia essa ideia, os trabalhos de Gorman et al. (2018) ao afirmar que a vitamina em questão pode ser mais eficaz como agente preventivo do que curativo na inflamação da pele, e de Kanatani et al. (2019) o qual relata que se pode reduzir os sintomas alérgicos de mulheres grávidas, em aproximadamente 30%, ao garantir níveis séricos adequados de vitamina D.

Portanto, fica evidente a necessidade de uma dieta alimentar rica em micronutrientes, principalmente vitaminas, para um bom funcionamento do sistema imunológico. Pois estudos mostraram que níveis séricos baixos de vitaminas contribuem para o agravamento da hipersensibilidade, além disso a suplementação promove melhoras no quadro clínico da hipersensibilidade (Oliveira, 2014).

Mesmo que nossos resultados não tenham citado uma ação no tratamento da hipersensibilidade pelas vitaminas E, B12 e B6, em alguns trabalhos essas se mostraram eficazes em tal tratamento. Foi relatado que a vitamina E melhoras os sintomas clínicos associados a hipersensibilidade do tipo I. A vitamina B12 também provoca tal efeito, pois possui papel importante na supressão da produção de citocinas inflamatórias. Ademais, a B6 verificou-se que uma dieta deficiente dessa vitamina poderia aumentar o risco dessa doença (Oliveira, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados percebe-se que as vitaminas A, C e D são eficazes no tratamento de hipersensibilidades, principalmente as hipersensibilidades do tipo I, por meio da diminuição de IgE, do estresse oxidativo e do processo inflamatório. Além disso a vitamina B9 e D são eficientes na prevenção do desenvolvimento de quadros de hipersensibilidade. Entretanto, novos estudos devem ser realizados pelos pesquisadores da área a fim de explanar a aplicação dessas vitaminas no tratamento de hipersensibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN) (2012). Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Revista brasileira de alergia e imunopatologia*, 35(6): 203-233.
- Bavi F, Movahed R, Salehi M, Hossaini S, Bakhshae M (2019). Rinossinusite crônica com polipose e níveis séricos de vitamina D. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*, 39(5): 336-340.
- Celant T (2010). XI simpósio Brasil sul de avicultura. *Embrapa*, 11(1): 73-84.
- D'Cruz L, Husain S, Wells T, Morgan C, Stanczyk P, Satgunarajah A, Kashir J, Calver BL, Blayney LM, Lai FA (2018). Exposição solar longa que influencie a síntese subcutânea alta da vitamina d3 pode ser associada à exacerbação de sintomas na asma alérgica. *Jarlife the Journal of Aging Research & Lifestyle*, 7(1): 47-54.
- Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Lallo D (2019). Suplementação pré-natal de ácido fólico e ferro e dermatite atópica nos primeiros 6 anos de vida. *Arquivos de pesquisa dermatológicas*, 311(1): 361-367.


- Gorman S, Geldenhuys S, Weeden CE, Grimbaldston MA, Hart PH (2018). Investigando o papel das células T reguladoras, mastócitos e interleucina-9 no controle da inflamação da pele pela vitamina D. *Arquivos de pesquisa dermatológica*, 310(1): 221-230.
- Hiene G, Hollstein T, Treptow S, Radbruch A, Worm M (2018). O ácido 9-cis retinóico modula a resposta imune alérgica do tipo I. *Biológicos e Imunoterapia*, 141(2): 650-658.
- Hornsby E, Pfeffer P, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua A, Weiss ST, Carey VJ, O'Connor G, Hawrylowicz C (2018). Suplementação de vitamina D durante a gravidez: efeito no sistema imunológico neonatal em um estudo controlado randomizado. *Biológicos e Imunoterapia*, 141(1): 269-279.
- Jerzyńska J, Stelmach W, Rychlik B, Majak P, Podlecka D, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I (2018). Efeitos clínicos e imunológicos da suplementação de vitamina D durante a temporada de pólen em crianças com rinite alérgica. *Archives of Medical Science*, 14(1): 122-131.
- Jong JCK, Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, Tiemeier H, Steegers EA, Jongste JC, Moll HA (2012). Concentrações elevadas de folato circulante e vitamina B-12 em mulheres durante a gravidez estão associadas ao aumento da prevalência de dermatite atópica em seus filhos. *The Journal of Nutrition*, 142(4): 731-738.
- Kanatani KT, Adachi Y, Hamazaki K, Onishi K, Go T, Hirabayashi K, Watanabe M, Sato K, Kurozawa Y, Inadera H, Oyama H, Nakayama T (2019). Associação entre deficiência de vitamina D e sintoma alérgico em gestantes. *Plos One*, 14(4): e0214797.
- Li Y, Li G (2016). A vitamina C é benéfica para pacientes com PAC?. *Curr Infect Dis Rep*, 18(24): 1-6.
- Matsui T, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Ito K, Inagaki N (2018). A deficiência de vitamina D agrava a sensibilização e a diarreia alérgica em um modelo de alergia alimentar de murinos. *Alergologia Internacional*, 67(2): 289-291.
- Moreira TB, Araújo AG, Basílio DL, Nascimento GA, Passos XS, Rêde AKI (2016). Vitaminas lipossolúveis e seus benefícios. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 13(1.1): 31-32.
- Nakatsuma A (2017). Ácido retinóico impede que células dendríticas induzam novas células T inflamatórias que produzem interleucina-13 abundante. *Yakugaku Zasshi*, 137(12): 1491-1496.
- Oliveira D (2014). Abordagem nutricional funcional no tratamento de dermatite atópica. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*, 14(58): 8-15.
- Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA (2019). Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45(1): e20170431.
- Pires M (2012). O poder das vitaminas. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Fernando Pessoa, Porto.

- Ramos S, Magnoni D, Cukier C (2014). Suplementação Vitamínica – Bases Clínicas. *IMeN*, 6(1): 1-26.
- Rampal R, Awasthi A, Ahuja V (2016). As células dendríticas humanas iniciadas por ácido retinóico inibem as células Th9 e induzem a diferenciação celular Th1 / Th17. *Jornal de Biologia de Leucócitos*, 100(1): 111-120.
- Rubert A, Engel B, Rohlfes ALB, Marquardt L, Baccar NM (2017). Vitaminas do complexo B: uma breve revisão. *Revista Jovens Pesquisadores*, 7(1): 30-45.
- Sánchez AG, Vadillo E, Sanz C, Hernández HL, Müller CG, García FM, Lorente F, García MI, Dávila I (2016). Ácido retinóico modula a atividade do promotor de PTGDR. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 26(4): 249-255.
- Sánchez AG, Vadillo EM, Sanz C, Estravís M, García MI, Dávila I (2019). A expressão de PTGDR é aumentada através do mecanismo de receptores de ácido retinóico (RAR) na alergia. *Plos One*, 14(4): e0215086.
- Schwartz DM, Farley TK, Richoz N, Yao C, Shih HY, Petermann F, Zhang Y, Sun HW, Hayes E, Mikami Y, Jiang K, Davis FP, Kanno Y, Milner JD, Siegel R, Laurence A, Meylan F, O'Shea J (2019). O receptor alfa de ácido retinóico reprime um programa transcricional e epigenômico Th9 para reduzir a patologia alérgica. *Immunity*, 50 (1): 106-120.
- Seo GY, Kim PH, Lee J, Jang YS, Kang S, Yoon SI, Ko HJ, Lee GS, Park SR, Nagle CR (2017). Mecanismo subjacente à atividade supressora do ácido retinóico na síntese de IgE induzida por IL4 e suas implicações fisiológicas. *Cell Immunol*, 322(1): 49-55.
- Vollbracht C, Raithel M, Krick B, Kraft K, Hagel A (2018). Vitamina C intravenosa no tratamento de alergias: uma análise interina de subgrupos de um estudo observacional de longo prazo. *Jornal de Pesquisa Médica Internacional*, 46(9): 3640-3655.


Práticas Integrativas e Complementares: um possível diálogo com a Abordagem Socioecológica da Saúde


Recebido em: 15/09/2020

Aceito em: 20/09/2020

 10.46420/9786588319253cap6

Luana Franco Mateus^{1*} 

Gean Moreira Silva Santos¹ 

Liziane Martins^{1,2} 

INTRODUÇÃO

Desde 1978, durante a I Conferência Internacional de Assistência Primária em Saúde, em Alma Ata, no Cazaquistão, começou-se a divulgar as primeiras recomendações para a implantação das medicinas tradicionais e Práticas Complementares por todo o mundo (Telesi Júnior, 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a medicina tradicional e complementar trata-se de um conjunto heterogêneo de práticas, saberes e produtos que não se enquadram no alvo da medicina convencional (Sousa; Tesser, 2017). Ainda no final da década de 1970, o Programa de medicina tradicional foi criado pela OMS, com o intuito de formular políticas na área, em defesa dos conhecimentos tradicionais em saúde (Telesi Júnior, 2016).

O Brasil, desde a década de 1980, já faz uso de práticas da medicina tradicional e complementar no Sistema Único de Saúde (SUS) (ver Sousa; Tesser, 2017). Entretanto, foi após a criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), em 2006, que essas práticas ganharam força e mais visibilidade no território nacional, desenvolvendo um modelo de atenção centrada na integralidade do indivíduo (Sousa; Tesser, 2017). Essa política teve a intenção de legitimar e adequar ações e serviços de medicina tradicional chinesa/acupuntura, homeopatia, plantas medicinais e fitoterapia, termalismo social/crenoterapia e medicina antroposófica, além de incentivar o crescimento de outras práticas (Carvalho; Nobrega, 2017).

O Ministério da Saúde aborda as Práticas Integrativas e Complementares (PICS) como um tipo de tratamento que utiliza recursos terapêuticos baseados em conhecimentos dos meios naturais, com foco na prevenção de diversas doenças e podendo, em alguns casos, ser utilizada como tratamento

¹ Universidade Federal do Sul da Bahia

² Universidade do Estado da Bahia

*Autora correspondente: luanafrafranco@hotmai.com

paliativo para algumas doenças crônicas. As Práticas Integrativas e Complementares devem ser indicadas por profissionais específicos, servindo como complemento ao tratamento tradicional. Além do trabalho médico, está previsto a atuação de outros profissionais da área da saúde, de acordo com as especificidades de cada prática, regulamentados e capacitados adequadamente, conforme o modelo de inserção das PICS (Brasil, 2015). Atualmente, o Sistema Único de Saúde oferece 29 Práticas Integrativas e Complementares para a população (Brasil, 2020).

Estas práticas rompem com a visão hegemônica, tradicional, centrada no indivíduo e nos aspectos anatômicos e fisiológicos. Esta ruptura é importante, pois durante muito tempo, as práticas e ensino da saúde estiveram direcionadas e centradas na individualidade, com uma visão biologicista, na qual a saúde era vista de maneira fragmentada e a partir da perspectiva patologista (Buss; Pellegrini Filho, 2007; Martins, 2017). Esta visão considera a saúde apenas como a ausência da doença (Boorse, 1975; 1977).

Este modo de compreender a saúde é denominado de biomédico. A abordagem biomédica, hoje predominante, caracteriza-se numa perspectiva funcionalista, onde a saúde e a doença estão ligadas diretamente aos padrões anatômicos e fisiológicos do corpo. Esta se preocupa em aspectos, exclusivamente, biológicos, uma vez que a doença é tida como o desajuste do corpo. É nessa abordagem que a medicina tem um direcionamento unicausal da saúde e, em especial, da doença, o que conduz a uma ênfase sobre os aspectos corpóreos, ignorando a integralidade do indivíduo e o não reconhecimento dos diversos fatores relacionados à saúde (Barros, 2002; Martins, 2017).

Como alternativa, surgiu a abordagem socioecológica que, por sua vez, tem como objetivo desfragmentar a saúde, incluindo em suas práticas outros aspectos que influenciam direta ou indiretamente a forma de estar do indivíduo, entre elas as condições históricas, geográficas e sociais (Martins, 2017; Czeresnia, 2008; Soares; Camargo Júnior, 2007). A abordagem socioecológica só se concretizou a partir do momento em que as condições ambientais passaram a ser consideradas fatores que influenciam o processo de saúde-doença. Essa nova abordagem, embasada também na visão sanitaria e epidemiológica, traz em sua base teórica um olhar mais ampliado da saúde e da doença, considerando não só os fatores patológicos, mas também agregando os fatores ambientais, sociais, econômicos e políticos (Quintero, 2007; Martins, 2017).

Ela também recebe respaldo das questões epistemológicas relacionadas às discussões sobre os determinantes sociais de saúde (DSS). Estes buscam explicar a relação entre condições de vida e trabalho com a situação de saúde da população (Buss; Pellegrini Filho, 2007). O estudo feito pelos autores Rose e Marmot (1981) mostrou que apenas 35 a 40% das causas de doenças coronárias são causadas por fatores de riscos como o hábito de fumar, hipertensão arterial e colesterol. Em contrapartida, 60 a 65% estavam relacionadas aos determinantes sociais da saúde (DSS). Neste contexto, a abordagem

socioecológica busca fomentar práticas de saúde voltadas tanto para o individual quanto para a coletividade, deixando de lado as abordagens exclusivamente individuais (Buss; Pellegrini Filho, 2007; Martins, 2017).

Vale destacar que a abordagem socioecológica vai de encontro ao princípio da integralidade do Sistema Único de Saúde, que ressalta a necessidade das práticas na área da saúde estarem relacionadas à condição integral, e não parcial, da compreensão do ser humano. Dessa forma, faz-se a unificação do ‘ser social’ e do ‘ser biológico’, contemplando o princípio da integralidade; abrangendo a humanização; abordando causas externas ao setor da saúde como, por exemplo, a desigualdade social e as variadas formas de violência. Nessa abordagem, busca-se cuidar não somente do ‘ser biológico’, mas, sim, do ser, em toda a sua complexidade de existência (Brasil, 2000; Garbois et al., 2017).

Diante deste contexto, partimos da hipótese de que a abordagem socioecológica dialoga com as PICS, sendo, assim, um meio para sua inclusão na rede pública de saúde. Desta forma, desenvolvemos este trabalho com o objetivo de refletir sobre como as Práticas Integrativas e Complementares da Saúde possibilitam a inclusão da abordagem Socioecológica no Sistema Único de Saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão descritiva da literatura, com a seguinte questão norteadora: “Como as práticas integrativas e complementares de saúde podem dialogar com a abordagem socioecológica de saúde?”. Este trabalho possui caráter de natureza qualitativa, preocupando-se com as mensagens veiculadas nos textos pesquisados, considerando os motivos, significados e valores relacionados aos objetos analisados (Minayo, 2014). Para selecionar os materiais que constituirá o *corpus* da presente análise, foi realizado um levantamento de artigos no SciELO (Scientific Electronic Library Online), em agosto de 2020. Esta biblioteca eletrônica foi escolhida por indexar um considerável número de periódicos, 623, por ser de origem latino-americana e por reunir materiais bibliográficos pertinentes ao campo científico, incluindo os da área da Saúde (Martins et al., 2015).

O levantamento nesta biblioteca eletrônica nos permitirá ter acesso a trabalhos de diversos contextos científicos, facilitando a compreensão sobre as várias dimensões e fatores envolvidos nas discussões sobre práticas integrativas e abordagens sobre os processos de saúde e doença. A decisão de restringir nossa análise a artigos publicados em periódicos, em específico, decorreu de entendermos que estes são submetidos de maneira mais crítica à análise da comunidade científica. Entretanto, isso não impedirá também de analisarmos outros materiais, como capítulos de livros e textos fornecidos pelo Ministério da Saúde, caso forem citados com frequência nos artigos e parecerem relevantes para o estudo que conduzimos.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas quatro palavras-chave indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “terapias complementares“, “práticas integrativas”, “práticas complementares” e “abordagem de saúde”, sendo utilizadas as combinações possíveis, com os recursos disponibilizados pelos operadores booleanos AND e OR. Vale destacar que nossa seleção abrangeu, assim, os artigos que apresentaram essas combinações, também, com a forma singular das palavras. As buscas foram feitas sem restrições de datas, ou seja, cobrindo todo o intervalo de tempo disponibilizado na mesma. Além disso, não foi utilizado filtro de idioma, com o intuito de conseguirmos abranger um maior número de trabalhos e experiências realizadas em outros países.

Durante a busca bibliográfica, os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram: ser artigo original; apresentar contexto relacionado à pergunta investigativa e ter disponibilidade eletrônica na forma de texto completo. Cabe destacar também, conforme defendido por Bardin (2000), que se realizou uma leitura flutuante dos textos levantados, no qual todos os títulos e resumos/abstracts foram lidos. A partir disso, os que pareciam discutir algum aspecto teórico relativo às práticas integrativas e/ou abordagem socioecológica de saúde ou ainda que tratavam de ações de saúde que usavam as PICS foram obtidos e analisados na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, com as palavras-chaves utilizadas, foram encontrados um total de 21 artigos. Destes, seis tiveram que ser excluídos por se tratarem de estudos repetidos, restando 14 trabalhos para a análise. Após a triagem de títulos e resumos, foram selecionados 12 artigos para a leitura do texto na íntegra, já que dois não dialogavam com o objeto de estudo, por não abordarem a utilização das PICS. Posteriormente, dois foram descartados, depois da leitura na íntegra, por também não dialogarem com a temática em estudo. Ao final, 10 artigos foram selecionados para compor a amostra da presente revisão, por dialogarem com a questão de pesquisa. As áreas de saúde pública e coletiva predominaram na elaboração dos artigos analisados, mostrando uma ligação existente entre essas áreas e as Práticas Integrativas e Complementares.

Os artigos lidos na íntegra fazem uma análise da implementação de Práticas Integrativas e Complementares a partir da experiência pessoal de cada trabalho, trazendo aspectos positivos e dificuldades encontradas. Foi possível observar que todos os artigos que constituem a amostra estudada utilizaram as PICS a partir de uma visão mais integral do indivíduo. Essas práticas abordam a saúde a partir de uma concepção mais abrangente, incorporando dimensões que estão além da biológica, como mental, social, cultural e espiritual. Dessa forma, os trabalhos tratam das PICS através de uma abordagem ampliada da saúde, indo de encontro ao defendido pela abordagem socioecológica (Martins, 2017).

RELAÇÃO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES COM A ABORDAGEM SOCIOECOLÓGICA DA SAÚDE

Um estudo produzido por Melo et al. (2013) teve como objetivo observar as concepções e saberes que orientam um grupo de enfermeiros ao aplicarem as PICS no ambiente hospitalar. Como resultado, foi possível perceber que esses profissionais consideram a integralidade do indivíduo durante o uso destas práticas. Um dos enfermeiros, participante do estudo, relatou “A pessoa não é um órgão doente, quando ela tem algum órgão que está deficiente, ela está deficiente no todo” (Melo et al., 2013). Esta forma de conceber o ser humano no cuidado, marcada no discurso dos entrevistados, se opõe ao reducionismo e objetificação dos sujeitos, possibilitando uma maior compreensão da situação que o paciente esteja atravessando (Melo et al., 2013).

Os autores Manfroi et al. (2019) fizeram a observação de um grupo, intitulado como Grupo da Dor, em uma unidade básica de saúde (UBS), em Florianópolis. Propuseram exercícios de Lian Gong/Qi Gong, meditação e auriculoterapia para pacientes que possuíam dores agudas e crônicas. Essas atividades mostraram-se muito benéficas para a população em estudo, além de serem um exemplo de tratamento humanizado. Utilizando as PICS aliadas à componentes lúdicos, como dinâmicas em roda e dança circular, pôde-se identificar a formação de um vínculo entre profissionais da saúde e participantes. O grupo tornou-se um local de reconhecimento da subjetividade da dor de cada um, pelo indivíduo que sentia e pelo coletivo, proporcionando a diminuição das dores e corroborando com a ideia de que o próprio grupo é um espaço potencial para a cura (Manfroi et al., 2019).

O trabalho de Costa et al. (2015) revelou que o cultivo de hortas nas UBS, além de promover a melhoria da saúde e da qualidade de vida, favorece também uma nova relação dos pacientes com a UBS, por trazer uma visão do ambiente como um espaço coletivo que proporciona uma relação entre o indivíduo e a comunidade. Os pacientes relataram sentir felicidade e prazer em estar naquele local. Este achado vai de encontro à abordagem socioecológica, por defender a influência do ambiente sobre os processos de saúde e doença (Costa et al., 2015; Martins, 2017).

Dalmolin e Heidemann (2020) realizaram um estudo, com participação de profissionais das Estratégias de Saúde da Família (ESF) e do Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), com o objetivo de compreender a experiência da utilização das Práticas Integrativas e Complementares como ação de promoção da saúde. No estudo, os entrevistados relataram que as práticas integrativas estavam desenvolvendo nos participantes um empoderamento pessoal/social e um senso crítico em relação à promoção de sua saúde. As PICS auxiliaram no autoconhecimento dos indivíduos e, conseqüentemente, estimularam o autocuidado, através da descoberta da melhor terapêutica para cada sujeito. Essas práticas ampararam as decisões dos participantes no que tangem à hábitos e comportamentos, transformando-

os em protagonistas do seu próprio bem-estar e contribuindo para uma promoção eficaz da saúde (Dalmolin; Heidemann, 2020).

BENEFÍCIOS DA IMPLANTAÇÃO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES

Os autores Dalmolin et al. (2019) mostraram que a implementação das PICS trazem muitos benefícios, como, por exemplo, o fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), por promover o empoderamento dos profissionais que trabalham na Atenção Primária à Saúde (APS) e por trazer uma maior autonomia e consciência para os usuários do SUS. É importante destacar também que em meio a hegemonia do modelo biomédico e medicamentoso, as Práticas Integrativas e Complementares se desenvolvem como forma alternativa de cuidado, trazendo transformações e uma maior humanização para o sistema de saúde (Dalmolin et al., 2019). Cabe destacar que a partir da preocupação com a ruptura desta hegemonia biomédica, surge também a abordagem socioecológica (Martins, 2017).

Foram encontrados, ainda, resultados positivos nas relações interpessoais entre os pacientes das Unidades de Saúde e os profissionais, onde as PICS foram trabalhadas, além de transformações nos espaços físicos. Os usuários relataram que, após a implementação da horta na unidade de saúde, por exemplo, houve uma melhora considerável no ambiente, tornando-o mais agradável e aconchegante para o uso. Estas observações são fatores de extrema relevância, uma vez que tais locais são associados, na maioria das vezes, com doenças. Entretanto, deveriam ser sempre acolhedores e transmitir um olhar positivo para os pacientes (Costa et al., 2015), dialogando com a perspectiva positiva da saúde, conforme defende a abordagem socioecológica da saúde (Martins; Forastieri, 2015).

Conforme descrito por Barros et al. (2020), constata-se unanimidade entre os gestores da Estratégia de Saúde da Família sobre o fortalecimento do vínculo entre os profissionais da saúde e os usuários da ESF, após a execução das terapias complementares. Em decorrência dessa relação, foi possível observar um aumento da satisfação dos profissionais. Os participantes das PICS, por sua vez, enfatizaram os seguintes benefícios: fortalecimento da autoestima, socialização e satisfação pelo atendimento recebido em consequência do acolhimento, do atendimento integral e humanizado (Barros et al., 2020). Ao nosso ver, o empoderamento dos indivíduos e a humanização da saúde, ao considerar os diversos fatores relacionados à saúde, são características da abordagem socioecológica (Dionor et al., 2013; Martins et al., 2016).

Sousa e Tesser (2017) discutem também que a maioria das PICS são de baixo custo para a realização, sendo possível executá-las com um vasto grupo de elementos naturais, disponíveis em larga escala e sem a necessidade de investimentos altíssimos. Dessa forma, a inclusão dessas práticas possibilita um bom custo-benefício para o SUS, pois impacta diretamente na diminuição dos gastos

públicos. Além disso, elas proporcionam a valorização da cultura regional, por permitirem o resgate de saberes familiares e populares na busca pela diminuição de danos à saúde dos indivíduos (Sousa; Tesser, 2017). Valorização compatível com um olhar ampliado de saúde (Ferreira et al., 2013).

LIMITAÇÕES PARA IMPLEMENTAÇÃO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES

Contudo, apesar de todos os benefícios relatados em consequência da implantação das PICS, também foram identificadas limitações para a realização dessas práticas. Melo et al. (2013) relatam que a aplicação dessas terapias no ambiente hospitalar é um grande desafio, pois esse é um cenário em que, geralmente, a saúde está sob o domínio biomédico, sendo vista como ausência de doença e sustentada hegemonicamente em saberes e práticas que tendem à fragmentação do ser humano para a condução diagnóstica e na terapêutica implementada (Melo et al., 2013).

Vale destacar que esse mesmo pensamento centrado somente na patologia também se manifesta nos aspectos culturais da população, dificultando e impedindo a implementação e uma maior valorização das PICS (Dalmolin et al., 2019). Neste contexto, cabe salientar que a abordagem socioecológica não desconsidera o valor e a importância dos saberes biomédicos, mas que propõe um olhar para além deles. Assim, neste ambiente hospitalar deve-se tratar a doença, sim, mas planejar ações de saúde que visem a promoção da saúde e qualidade de vida, no retorno dos pacientes para suas casas.

Outro fator limitante evidenciado é a defasagem na formação acadêmico-profissional dos atuantes na área da saúde a respeito dessas práticas (Melo et al., 2013). No estudo em que analisou o conhecimento e o emprego de fitoterápicos de um grupo de médicos na Estratégia Saúde da Família, do Rio Grande do Norte, Varela e Azevedo (2014), constataram que apenas 22% dos profissionais relataram ter cursado alguma disciplina específica sobre essa temática na graduação, e somente 22% também tinham algum curso de curta duração na área de plantas medicinais e fitoterápicos (Varela; Azevedo, 2014).

Esses dados obtidos por Melo et al. (2013) enfatizam a dificuldade encontrada para empregar outras abordagens terapêuticas que não sejam orientadas pelo modelo biomédico. Isto porque, ao ter uma formação alicerçada na abordagem biomédica, romper com esta visão é difícil e requer muito empenho e tempo para estudo. Assim, esta ruptura, geralmente, não ocorre, acarretando a cristalização dos saberes biomédicos e não na utilização de ações de saúde que possuem uma base epistemológica influenciada por diferentes fatores sociais, econômicos, ambientais e culturais.

CONCLUSÃO

A análise dos trabalhos que constituem a amostra desta revisão permitiu a compreensão de que a implementação das Práticas Integrativas e Complementares permeia por vários elementos que constituem a integralidade humana. Os estudos descreveram as PICS como relevantes para o reconhecimento da subjetividade do indivíduo, para a melhoria da qualidade de vida e como fator importante de aproximação entre os profissionais da saúde e os usuários da ESF. Além disso, foi possível identificar a satisfação dos usuários com as práticas oferecidas, sendo um interessante meio para a valorização de conhecimentos populares e reconhecimento do ambiente como aspecto que influencia nos processos de saúde e doença.

Os achados permitiram ainda apontar uma consonância entre as PICS e a abordagem socioecológica da saúde, uma vez que os trabalhos apresentaram uma preocupação por parte das PICS em abranger o ser humano como um todo, sem limitar as práticas em saúde a partir de um olhar patológico. Foi possível identificar que a execução dessas práticas tinha como objetivo considerar a integralização dos sistemas físicos, psicológicos e sociais. Dessa forma, o reconhecimento destas dimensões reforça o diálogo com a abordagem socioecológica que, por sua vez, prioriza um cuidado integral do ser humano. Ela considera que diversos aspectos são importantes para o estado de saúde e de doença, incluindo a dimensão psicológica, ambiental, política e social dos indivíduos.

Neste estudo, foi possível perceber que as Práticas Integrativas e Complementares dialogam com a abordagem socioecológica da saúde, facilitando a inclusão desse modelo no Sistema Único de Saúde. As práticas apresentam-se como um meio para a ruptura do modelo biomédico hegemônico, que apesar de ter trazido contribuições para a medicina, possui limitações no tocante a complexidade humana e seus componentes de subjetividade que lhe são inerentes. As PICS mostraram-se uma relevante alternativa de cuidado, ao estimularem a conscientização de que há outras maneiras além da visão tradicional biologicista para manter e recuperar a saúde, considerando outras particularidades que integram a vida do indivíduo, sendo esse o ator principal do seu próprio bem-estar e parte essencial para a promoção da saúde do ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bardin L (2000). *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições 70.
- Barros JAC (2002). Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico. *Revista Saúde e Sociedade*, 11(1): 67-84.
- Barros LCND, Oliveira ESF, Hallais JAS, Teixeira RAG, Barros NF (2020). Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária à Saúde: Percepções dos Gestores dos Serviços. *Escola Anna Nery*. 24(2): 1-8.

- Boorse C (1975). On the distinction between disease and illness. *Philosophy and Public Affairs*, 5(1): 49-68.
- Boorse C (1977). Health as a theoretical concept. *Philosophy of Science*, 44(4): 542-573.
- Brasil (2015). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso. Brasília: Ministério da Saúde, 98p.
- Brasil (2000). Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde: princípios e conquistas. Brasília: Secretaria executiva, 43p.
- Brasil (2020). Práticas Integrativas e Complementares (PICS): quais são e para que servem.
- Buss PM, Filho Pellegrini A (2007). A Saúde e seus Determinantes Sociais. *PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 17(1): 77-93.
- Carvalho JLS, Nóbrega MPSS (2017). Práticas integrativas e complementares como recurso de saúde mental na Atenção Básica. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 38(4): 1-9.
- Costa CGA, Garcia MT, Ribeiro SM, Salandini MFS, Bógus CM (2015). Hortas comunitárias como atividade promotora de saúde: uma experiência em Unidades Básicas de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(10): 3099-3110.
- Czeresnia D (2008). Epidemiologia, ciências humanas e sociais e a integração das ciências. *Revista de Saúde Pública*, 42(6): 1112-1117.
- Dalmolin IS, ITSB Heidemann, Freitag VL (2019). Práticas integrativas e complementares no Sistema Único de Saúde: desvelando potências e limites. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 53(1): 1-8.
- Dalmolin IS, ITSB Heidemann (2020). Práticas integrativas e complementares na Atenção Primária: desvelando a promoção da saúde. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 28(1): 1-10.
- Dionor GA, Ferreira RL; Martins L (2013). Análise da temática educação em saúde em atas de evento sobre educação em Ciências. *Candombá: Revista virtual*, 9(1): 22-34.
- Ferreira RL, Dionor GA, Martins, L (2013). Educação em saúde: É possível adentrar a escola?. *Candombá - Revista Virtual*, 9(1): 44-46.
- Garbois JA, Sodré F, Dalbello-Araujo D (2017). Da noção de determinação social à de determinantes sociais da saúde. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, 41(112): 63-76.
- Manfroi MN, Correia PMS, Franzoni WCC, Moraes LB, Stein F, Marinho A (2019). Dor: o impulso na busca pela saúde por meio de práticas integrativas e complementares. *Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor*, 2(4): 316-320.

- Martins L (2017). *Abordagens da saúde em livros didáticos de biologia: análise crítica e proposta de mudança*. Tese (Doutorado em Ensino, Filosofia e História das Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ensino, Filosofia e História das Ciências, Universidade Federal da Bahia, Salvador. 167p.
- Martins L, Dionor GA, El-Hani CN, Carvalho GS (2015). Construtos teóricos e práticos da saúde: as abordagens biomédica e socioecológica. *Associação Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências (ABRAPEC)*, 1-9.
- Martins L, Forastieri VC (2015). Abordagem anti-reducionista em saúde: uma contribuição das discussões filosóficas no contexto da educação em saúde. *Educação e Filosofia*, 29(58): 843-859.
- Martins L, Dionor GA, Conrado DM, Nunes Neto NF (2016). Dengue, Zika e Febre Chikungunya: a abordagem socioecológica da saúde a partir de uma questão sociocientífica. *Revista da SBEnBio*, 1(1): 3845-3856.
- Melo SCC, Santana RG, Santos DC, Alvim NAT (2013). Práticas complementares de saúde e os desafios de sua aplicabilidade no hospital: visão dos enfermeiros. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 66(6): 840-846.
- Minayo MCS (2014). *O desafio do conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde*. 14 ed. Editora: Hucitec, São Paulo. 406p.
- Quintero MCV (2007). Tres concepciones históricas del proceso salud-enfermedad. *Hacia Promoción de la Salud*, 12(1): 41-50.
- Rose G, Marmot M (1981). Social class and coronary heart disease. *British Heart Journal*, 45(1): 13-19.
- Soares JCRS, Camargo Júnior KR (2007). A autonomia do paciente no processo terapêutico como valor para a saúde. *Interface – Comunicação, Saúde e Educação*, Botucatu, 11(21): 65-78.
- Sousa IMC, Tesser CD (2017). Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no Sistema Único de Saúde e integração com a atenção primária. *Cadernos de Saúde Pública*, 33(1): 2-15.
- Telesi Júnior E (2016). Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. *Estudos Avançados*, 30(86): 99-112.
- Varela DSS, Azevedo DMD (2014). Saberes e Práticas Fitoterápicas de Médicos na Estratégia Saúde da Família. Trabalho. *Revista Educação e Saúde*, 12(2): 273-290.

ÍNDICE REMISSIVO

A

abordagem socioecológica da saúde, 96
anemia, 28, 37, 38, 39, 41, 67
antibacterianos, 51
antimicrobianos, 43, 44, 49, 52, 59, 64
atividade biológica, 47, 48, 83

D

deficiência vitamínica, 83, 84

E

extrato, 52

F

fitoterápicos, 47, 56, 60, 102

H

herbal shotgun, 53
hipersensibilidade, 83, 84, 86, 88, 92, 93

M

medicina tradicional, 46
metabólitos secundários, 47, 50, 54
micronutrientes, 77, 81, 93

O

óleos essenciais, 47, 48
oxidative stress, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 38,
39, 40, 41

P

paternidade, 8
pesquisa & desenvolvimento, 43, 59
plantas medicinais, 43, 56, 66
polymorphism, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 38,
39, 40, 41, 42
práticas integrativas e complementares, 96, 98,
99, 100, 101, 103, 104

R

resistência antimicrobiana, 44
resistência bacteriana, 43, 45

S

sickle cell trait patients, 28
SOD, 29, 31, 33, 35, 36, 37, 38, 40

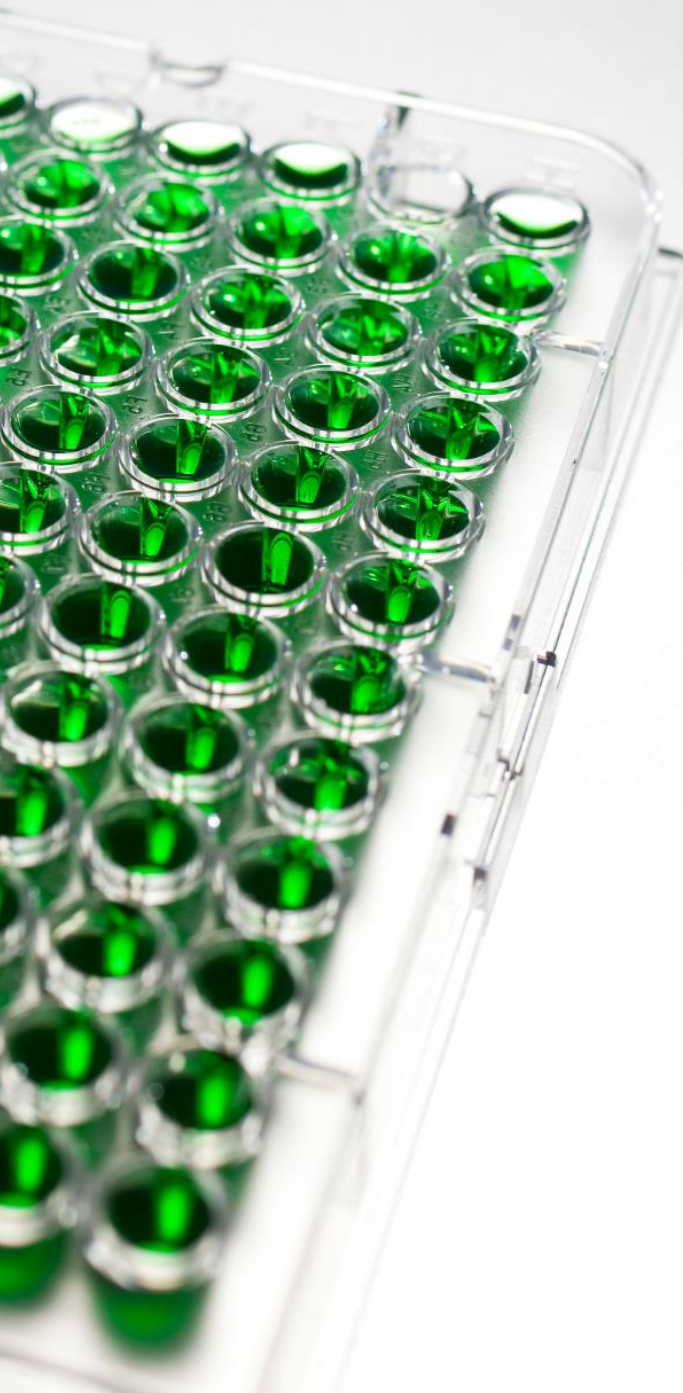
T

terapias complementares, 99, 101
Transtorno do Espectro Autista, 6, 14, 25

 **ARIS VERDECIA PEÑA**



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina #2., Santiago de Cuba.



ISBN 978-658831925-3



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br