

CONHECIMENTOS QUE PERPASSAM BARREIRAS: INSIGHTS CIENTÍFICOS MULTIDISCIPLINARES

VOLUME 1



ORGANIZADORES

Júlio César Silva
Andrielle Maria Lôbo Rodrigues
Any Kaylanne Duarte De Aquino
Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva
Givaldo De Alencar Lima Júnior
Iarny Silvestre De Alencar
Laura Bianca Ferreira Lopes
Maria Hellena Garcia Novais
Matheus Souza Brito
Raul Felipe Oliveira Vêras
Vinícius Bezerra De Freitas Pereira
Volker Alencar Brito De Medeiros

EDITORA
OMNIS SCIENTIA



CONHECIMENTOS QUE PERPASSAM BARREIRAS: INSIGHTS CIENTÍFICOS MULTIDISCIPLINARES

VOLUME 1



ORGANIZADORES

Júlio César Silva
Andrielle Maria Lôbo Rodrigues
Any Kaylanne Duarte De Aquino
Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva
Givaldo De Alencar Lima Júnior
Iarny Silvestre De Alencar
Laura Bianca Ferreira Lopes
Maria Hellena Garcia Novais
Matheus Souza Brito
Raul Felipe Oliveira Vêras
Vinícius Bezerra De Freitas Pereira
Volker Alencar Brito De Medeiros

EDITORA
OMNIS SCIENTIA



Editora Omnis Scientia

**CONHECIMENTOS QUE PERPASSAM BARREIRAS:
INSIGHTS CIENTÍFICOS MULTIDISCIPLINARES**

Volume 1

1ª Edição

RECIFE - PE

2025

Editor-Chefe

Dr. Daniel Luís Viana Cruz

Organizadores

Júlio César Silva*

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Laura Bianca Ferreira Lopes

Maria Hellena Garcia Novais

Matheus Souza Brito

Raul Felipe Oliveira Vêras

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

Conselho Editorial

Dr. Amâncio António de Sousa Carvalho - ESS-UTAD - Portugal

Dr. Cássio Brancaleone - UFFS - Brasil

Dr. Marcelo Luiz Bezerra da Silva – UEPa – Brasil

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão - UPE - Brasil

Dr. Plínio Pereira Gomes Júnior - UFRPE - Brasil

Dr. Walter Santos Evangelista Júnior - UFRPE - Brasil

Dr. Wendel José Teles Pontes - UFPE - Brasil

Editores de Área - Ciências da Saúde

Dr. Amâncio António de Sousa Carvalho

Dra. Camyla Rocha de Carvalho Guedine

Dra. Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

Dr. Hugo Barbosa do Nascimento

Dr. Marcio Luiz Lima Taga

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Assistente Editorial

Thialla Larangeira Amorim

Imagem de Capa

Canva e Freepik

Edição de Arte

Vileide Vitória Larangeira Amorim

Revisão

Os autores



**Este trabalho está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-
NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.**

**O conteúdo abordado nos artigos, seus dados em sua forma, correção e
confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Lumos Assessoria Editorial

C749

Conhecimentos que perpassam barreiras : insights científicos multidisciplinares : volume 1 [recurso eletrônico] / organizadores Júlio César Silva ... [et al.]. — 1. ed. — Recife : Omnis Scientia, 2025.
Dados eletrônicos (pdf).

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-6036-891-0

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0

1. Pesquisa em saúde - Brasil. 2. Educação em saúde - Brasil. 3. Serviços de saúde - Brasil. 4. Profissionais da área da saúde - Formação. I. Silva, Júlio César.

CDD23: 610

I140425

Bibliotecária: Priscila Pena Machado - CRB-7/6971

Editora Omnis Scientia

Av. República do Líbano, nº 251, Sala 2205, Torre A,
Bairro Pina, CEP 51.110-160, Recife-PE.

Telefone: +55 87 99914-6495

editoraomnisscientia.com.br

contato@editoraomnisscientia.com.br



PREFÁCIO

Caro Leitor!

A presente coletânea, idealizada por Silva et al. (2025), é uma continuidade da anterior “Contribuições às ciências: caminhos que se cruzam da farmacologia à multidisciplinaridade”. Neste, os pesquisadores apresentam insights sobre uma diversidade de assuntos, pertinentes para o meio científico. Como o título informa, uma transgressão de barreiras é proposta através desta produção, visando disseminar conhecimentos aplicáveis no âmbito de pesquisa e saúde.

Boa leitura!

*Autor correspondente: juliocesar.silva@urca.br

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, 63.105-000, Ceará, Brasil.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....17

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Alexandre Barbosa Soares

Ana Victoria Mota Lima

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Camila Bezerra Nobre

Daniely Sampaio Arruda Tavares

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Guilherme Fernandes Teixeira

Iarny Silvestre De Alencar

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Maria Aparecida Santiago da Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira

Paulo Henrique Lavor Bezerra

Raul Felipe Oliveira Vêras

Romário Matheus Conceição de Oliveira

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Vitória Beatriz Roberto Silva

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/17-36

CAPÍTULO 2.....37

BENEFÍCIOS NEUROLÓGICOS DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Raul Felipe Oliveira Vêras

Alexandre Barbosa Soares

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Bárbara Fernandes Melo

Carlos Renan Batista Tomaz

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Gislanya Eufrásio Carvalho

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Isaac Moura Araújo

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Letícia Alves Novaes

Lucas Yure Santos da Silva

Maria Clara Alcantara de Freitas

Maria Gabriely de Lima Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/37-65

CAPÍTULO 3.....66

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) NOS MUNICÍPIOS DE CRATO, JUAZEIRO DO NORTE E BARBALHA: PERÍODO DE 2021 A 2023

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Adrielen Vieira Santos

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Camila Bezerra Nobre

Dayana Gonçalves Maciel Gomes

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Gabriela Mendes do Nascimento

Iarny Silvestre De Alencar

Iasminy Macedo

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Lívia Pereira Ferreira

Luís Henrique Leandro Soares

Maria Hellena Garcia Novais

Matheus Alexandre Bezerra Diassis

Raul Felipe Oliveira Vêras

Sara Gonçalves Vieira

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/66-80

CAPÍTULO 4.....81

DISTÚRBIOS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DOS CIGARROS ELETRÔNICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Ana Geórgia Amaro Alencar Bezerra Matos

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Bárbara Fernandes Melo

Cris Maria Aureliano Marques Albuquerque

Damião Bruno de Medeiros

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Janês Inês de Brito

João Vitor Silva Urbano

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Lavinia Maria Aquino Pereira

Luís Henrique Leandro Soares

Maria Clara Alcantara de Freitas

Maria Hellena Garcia Novais

Olivia Caroline Maia de Moura

Raimundo Luiz Silva Pereira

Raul Felipe Oliveira Vêras

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/81-98

UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA DE *CRISPR/Cas9* NO CONTEXTO DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Ana Victoria Mota Lima

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Camila Bezerra Nobre

Daniely Sampaio Arruda Tavares

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Guilherme Fernandes Teixeira

Iarny Silvestre De Alencar

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Maria Aparecida Santiago da Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira

Paulo Henrique Lavor Bezerra

Raul Felipe Oliveira Vêras

Romário Matheus Conceição de Oliveira

Vitória Beatriz Roberto Silva

Volker Alencar Brito De Medeiros

Wenderson Pinheiro de Lima

DOI: [10.47094/978-65-6036-891-0/99-108](https://doi.org/10.47094/978-65-6036-891-0/99-108)

TERAPIA GÊNICA NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Volker Alencar Brito De Medeiros

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Bárbara Fernandes Melo

Camila Bezerra Nobre

Carlos Renan Batista Tomaz

Denyrd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Gislanya Eufrásio Carvalho

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Isaac Moura Araújo

João Vitor Silva Urbano

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Letícia Alves Novaes

Lucas Yure Santos da Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Raul Felipe Oliveira Vêras

Thaís Pereira Lopes

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/109-125

TRATAMENTOS PARA ANSIEDADE A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Alphia Vitória Lima Soares

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Dayana Gonçalves Maciel Gomes

Deborah Evelyn Rodrigues

Denyde Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Gabriela Mendes do Nascimento

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Iasmyny Macedo

Júlio César Silva

Laura Bianca Ferreira Lopes

Lívia Pereira Ferreira

Maria Hellena Garcia Novais

Matheus Alexandre Bezerra Diassis

Raul Felipe Oliveira Vêras

Sara Gonçalves Vieira

Thaís Pereira Lopes

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/126-146

METÁSTASE DE MÃE PARA FILHO: REVISÃO DE ESTUDOS DE CASOS

Iarny Silvestre De Alencar

Ana Geórgia Amaro Alencar Bezerra Matos

Adrielen Vieira Santos

Alphia Vitória Lima Soares

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Cris Maria Aureliano Marques Albuquerque

Deborah Evelyn Rodrigues

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Francisca Germana da Silva Sales

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Janês Inês de Brito

Júlio César Silva*

Laura Bianca Ferreira Lopes

Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas

Luís Pereira-de-Morais

Maria Hellena Garcia Novais

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Raul Felipe Oliveira Vêras

Sarah Laís da Silva Rocha

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: [10.47094/978-65-6036-891-0/147-174](https://doi.org/10.47094/978-65-6036-891-0/147-174)

CAPÍTULO 9.....175

PREVALÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2019 A 2023

Laura Bianca Ferreira Lopes

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues

Any Kaylanne Duarte De Aquino

Bárbara Fernandes Melo

Damião Bruno de Medeiros

Denyrd Renan Feitosa De Lima Saraiva

Emanuel de Sousa Lima Sampaio

Francisca Germana da Silva Sales

Givaldo De Alencar Lima Júnior

Iarny Silvestre De Alencar

Júlio César Silva*

Lavinia Maria Aquino Pereira

Luís Pereira-de-Morais

Maria Gabriely de Lima Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Olivia Caroline Maia de Moura

Raimundo Luiz Silva Pereira

Raul Felipe Oliveira Vêras

Sarah Laís da Silva Rocha

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira

Volker Alencar Brito De Medeiros

DOI: 10.47094/978-65-6036-891-0/175-198

CAPÍTULO I

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Any Kaylanne Duarte De Aquino¹;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Alexandre Barbosa Soares²;

<https://orcid.org/0009-0000-6143-8733>

Ana Victoria Mota Lima³;

<https://orcid.org/0000-0001-9323-6319>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues⁴;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Camila Bezerra Nobre⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Daniely Sampaio Arruda Tavares⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-4101-2473>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Givaldo De Alencar Lima Júnior⁹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Guilherme Fernandes Teixeira¹⁰;

<https://orcid.org/0009-0001-7501-9764>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Júlio César Silva^{*12};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹³;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/9805101077799047>

Paulo Henrique Lavor Bezerra¹⁷;

<https://orcid.org/0009-0002-1659-4002>

Raul Felipe Oliveira Véras¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Romário Matheus Conceição de Oliveira¹⁹;

<http://lattes.cnpq.br/1286433857333185>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Vitória Beatriz Roberto Silva²¹;

<http://lattes.cnpq.br/9049339857440984>

Volker Alencar Brito De Medeiros²².

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: A vitamina D, o calcitriol, é um hormônio que integra o grupo dos esteróis e possui caráter lipossolúvel, encontrando-se associada à gordura corporal. A síntese endógena, o metabolismo e a ação da vitamina D influenciam os mecanismos de apoptose celular, bem como a resposta imune e anti-inflamatória, os quais fazem parte dos mecanismos fisiológicos do sistema imunológico. A hipovitaminose D, decorrente da insuficiente exposição à luz solar ou da baixa ingestão ou absorção de cálcio, contribui para o surgimento de doenças, especialmente as de caráter autoimune, uma vez que enfraquece o sistema imunológico devido ao papel da vitamina D como estimuladora da produção de células imunológicas. Nesse contexto, estudos publicados nos últimos anos sugerem uma estreita relação entre a hipovitaminose D e doenças cardiovasculares, autoimunes, oncológicas, respiratórias e psicológicas. Este estudo tem como objetivo compreender a fisiologia e a influência reguladora da vitamina D no sistema imunológico. Trata-se, portanto, de uma revisão integrativa de literatura, uma importante ferramenta científica no campo da saúde, que proporciona uma busca assertiva e crítica sobre o tema investigado, fomentando a síntese de informações baseadas em evidências científicas. A coleta de dados foi realizada por meio do Periódico CAPES. A busca das informações para a pesquisa foi orientada

pelos descritores: “vitamina d” AND “sistema imunológico”. Para a seleção dos estudos, foram priorizados artigos publicados em língua portuguesa nos últimos dez anos, excluindo todos os de língua estrangeira, bem como resumos, monografias, dissertações, teses e artigos repetidos. O estudo em questão será conduzido com foco em aspectos qualitativos, objetivando sintetizar informações sobre a influência da vitamina D no sistema imunológico, as quais têm relevância clínica para a prevenção de doenças relacionadas à hipovitaminose D e à promoção nutritiva desse micronutriente.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D. Sistema imunológico. Doenças autoimunes.

THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE IMMUNE SYSTEM AND ITS RELATIONSHIP WITH AUTOIMMUNE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Vitamin D, or calcitriol, is a hormone that belongs to the sterol group and is liposoluble, being associated with body fat. The endogenous synthesis, metabolism, and action of vitamin D influence cellular apoptosis mechanisms as well as immune and anti-inflammatory responses, which are part of the physiological mechanisms of the immune system. Vitamin D deficiency, resulting from insufficient exposure to sunlight or low calcium intake or absorption, contributes to the development of diseases, particularly autoimmune disorders, as it weakens the immune system due to vitamin D's role in stimulating immune cell production. In this context, studies published in recent years suggest a close relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular, autoimmune, oncological, respiratory, and psychological diseases. This study aims to understand the physiology and regulatory influence of vitamin D on the immune system. It is an integrative literature review, an important scientific tool in the health field that enables a precise and critical search on the investigated topic, fostering the synthesis of information based on scientific evidence. Data collection was conducted through the CAPES Journal Portal. The research was guided by the descriptors: “vitamin D” AND “immune system.” For study selection, priority was given to articles published in Portuguese within the last ten years, excluding all foreign-language publications, as well as abstracts, monographs, dissertations, theses, and duplicate articles. The study will be conducted with a qualitative focus, aiming to synthesize information on the influence of vitamin D on the immune system, which has clinical relevance for the prevention of diseases related to vitamin D deficiency and the nutritional promotion of this micronutrient.

KEY-WORDS: Vitamin D. Immune system. Autoimmune diseases.

INTRODUÇÃO

A vitamina D (calciferol) é essencial para a regulação metabólica dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, sendo um dos micronutrientes mais importantes para manter a integridade óssea. A vitamina D pode ser obtida da dieta, como em peixes gordurosos

(salmão, atum, sardinha, cavala, arenque), ovos e derivados do leite. No entanto, ela precisa ser ativada por meio de uma sequência hepática de reações, uma vez que a alimentação fornece dois esteroides precursores do calciferol: o 7-di-hidroxicolesterol (de origem animal) e o ergosterol (encontrado nos vegetais), os quais devem ser transformados em suas formas biologicamente ativas, o calcitriol. Além disso, a vitamina D pode ser sintetizada no organismo humano através da pele, utilizando colesterol e a luz ultravioleta do sol como fontes primárias. (Pinto, 2017).

Evidências científicas e inúmeros artigos publicados nos últimos anos sobre as funções extraesqueléticas da vitamina D sugerem que ela tem um papel regulador além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, demonstrando sua relação com o sistema imunológico. O calcitriol ativa a resposta inata ao aumentar o número de macrófagos e fagócitos, além de elevar significativamente a quantidade de peptídeos microbianos (Takashi *et al.*, 2021).

O calciferol também atua na regulação e proliferação das células natural killer (NK), as quais integram a classe das células linfóides do sistema imune inato, estimulando a produção de citocinas que amplificam a resposta imune. Além disso, a vitamina D aumenta a atividade citotóxica das células NK, permitindo que elas reconheçam e eliminem células infectadas e tumorais (Nogueira *et al.*, 2021).

Pesquisas científicas já apontam a relação da hipovitaminose D com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e diabetes (Amaral *et al.*, 2023), e mais recentemente, durante a pandemia da COVID-19, concluíram sua influência na prevenção e no tratamento da doença respiratória aguda grave (Santos; Souza, 2021). Estudos piloto também sugerem que a baixa concentração sérica de vitamina D está associada a complicações cirúrgicas de diversas naturezas. (Motta *et al.*, 2024).

Diante disso, o Brasil, atualmente, segundo a Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz), vem sofrendo com a hipovitaminose D, mesmo em épocas de verão, demonstrando que a localização geográfica privilegiada do país, em relação à linha do Equador, não garante exposição solar suficiente de forma adequada aos brasileiros. Isso ocorre, pois o estilo de vida vivenciado por muitos cidadãos, especialmente os idosos, não incentiva a realização frequente de atividades ao ar livre, comprometendo a síntese endógena do calciferol e, conseqüentemente, exigindo o uso de suplementação por meio de dietéticos. Ademais, segundo a Organização Mundial de Saúde, a população brasileira vem sofrendo com o envelhecimento acelerado e, em face dessa realidade, os idosos naturalmente acabam por apresentar déficit de vitamina D, seja pela redução da exposição solar, seja pela dieta inadequada.

Pensando nisso, à medida que a população mundial envelhece, a hipovitaminose D tem se tornado um problema crescente, especialmente entre os idosos, pois muitos apresentam níveis insuficientes de vitamina D devido à menor exposição ao sol, exclusão ou

consumo inadequado de fontes alimentares dessa vitamina, ou por problemas de absorção devido a alterações metabólicas e enzimáticas do trato gastrointestinal (Dutra *et al.*, 2020). O envelhecimento da população é uma realidade mundial iminente. (Comym *et al.*, 2022).

Assim, essa pesquisa se mostra relevante por apresentar a influência da vitamina D no sistema imunológico, especialmente porque a deficiência dessa vitamina é prevalente na sociedade contemporânea, (Comym *et al.*, 2022). Portanto, esse presente trabalho tem como objetivo analisar por meio de uma revisão integrativa de literatura a influência da vitamina D no sistema imunológico e sua relação com as doenças autoimunes, bem como a estreita correlação que a hipovitaminose D tem para a predisposição das doenças artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e a esclerose múltipla.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste estudo fundamentou-se na revisão integrativa de literatura, um procedimento robusto e amplamente reconhecido no campo da saúde, que possibilita uma análise crítica e sintética das evidências científicas existentes sobre um determinado tema. A revisão integrativa se destaca pela sua capacidade de reunir, comparar e sintetizar resultados provenientes de diferentes tipos de estudos, proporcionando uma visão ampla e aprofundada sobre a temática investigada, além de identificar lacunas no conhecimento e apontar direções para futuras pesquisas. A principal vantagem dessa metodologia é sua flexibilidade, pois permite a inclusão de estudos qualitativos e quantitativos, estudos experimentais e não experimentais, desde que esses apresentem evidências relevantes para o objetivo da pesquisa.

Para a coleta de dados, recorreu-se às bases de dados do Periódico CAPES que frequentemente direcionava e referenciava artigos da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Biblioteca Científica Eletrônica (SCIELO), reconhecidas por sua vasta coleção de artigos científicos de qualidade. O processo de busca foi orientado pelos descritores “vitamina D” AND “sistema imunológico”, com o objetivo de identificar estudos que abordassem a relação entre a vitamina D e os mecanismos do sistema imunológico. A seleção dos artigos seguiu critérios rigorosos, priorizando publicações em língua portuguesa, com data de publicação nos últimos dez anos, de forma a garantir que os dados utilizados estivessem atualizados e refletissem as tendências mais recentes da pesquisa científica. Foram excluídos da análise estudos em línguas estrangeiras, bem como resumos, monografias, dissertações, teses e artigos repetidos. Após a aplicação desses critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos que apresentaram relevância e consistência nas informações, sendo estes submetidos à análise temática detalhada.

REVISÃO DE LITERATURA

Fisiologia da Vitamina D

A síntese da vitamina D é composta por etapas metabólicas e reacionais realizadas no corpo humano. A ocorrência desse processo fiso-metabólico se dá especialmente na pele, a partir da exposição à luz solar, mais especificamente à radiação ultravioleta B (UVB). Diante disso, inicia-se as reações químicas e celulares quando os raios UVB atingem a pele cutânea e convertem o 7-deidrocolesterol, uma substância presente nas células da pele, em pré-vitamina D3. Essa estrutura da pré-vitamina em sua forma não ativa, sofre, por conseguinte, uma transformação térmica, gerando uma isomerização que o converte em vitamina D3 (colecalciferol) (Pinto, 2017).

Dado essa conversão primogênita no tecido tegumentar epidérmico, a vitamina D3 é transportada para o fígado, em que sofrerá uma hidroxilação, fomentando a transformação da vitamina D3 em 25-hidroxivitamina D, o calcidiol. O calcidiol é capaz de circular pela corrente sanguínea, sendo essa estrutura frequentemente utilizada em exames laboratoriais para averiguar os níveis dessa vitamina no organismo (Pinto, 2017).

Ao final, o calcidiol chega aos rins sendo novamente hidroxilado, com auxílio da enzima 1-alfa-hidroxilase, resultando na formação da 1,25-dihidroxivitamina D, ou calcitriol, a forma ativa da vitamina D (Pinto, 2017), micronutriente vital para a saúde fisiológica humana, uma vez que exerce várias funções, principalmente na regulação dos níveis de cálcio e fósforo no sangue, atuando sobre os ossos, o intestino e os rins. Ademais, também tem um papel importante no sistema imunológico, influenciando a resposta modulação imunológica (Takashi *et al.*, 2021).

Fatores que influenciam a captação, síntese e ativação da Vitamina

A captação, síntese e ativação da vitamina D são processos que se articulam com vários fatores, incluindo aspectos ambientais, genéticos, fisiológicos e dietéticos (Takashi *et al.*, 2021). A principal forma de síntese de vitamina D se dá na epiderme por meio da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) do sol (Amaral *et al.*, 2023). A intensidade da radiação UVB sofre variações conforme a latitude geográfica e a estação do ano, tornando a produção de vitamina D menos eficiente em regiões mais distantes do equador ou durante o inverno. Além disso, a hora do dia também influencia a síntese: entre 10h e 15h, quando o sol está mais alto, a produção é mais eficiente (Takashi *et al.*, 2021).

A pigmentação da pele também influencia a captação da vitamina D. Desse modo, pessoas cuja pele apresenta tonalidade mais escura, isto é, possuem mais melanina, têm uma menor capacidade de produzir vitamina D com a mesma exposição ao sol, quando comparadas a pessoas de pele clara. A idade também desempenha um papel crucial, pois com o envelhecimento, a capacidade da pele de sintetizar vitamina D diminui (Comym *et al.*, 2022).

Ademais, o uso de protetor solar, especialmente aqueles com fator de proteção elevado, podem reduzir a absorção da radiação UVB pela epiderme, limitando a produção de vitamina D (Câmera *et al.*, 2021). É igualmente fulcral apontar que, a alimentação também é um fator relevante, uma vez que uma dieta rica em peixes gordurosos (salmão, atum, sardinha), óleo de fígado de bacalhau e gemas de ovo são fontes importantes de vitamina D, bem como produtos fortificados, como leite e cereais (Amaral *et al.*, 2023). Outro fator importante é que, como a vitamina D é lipossolúvel, dietas com baixo teor de gordura podem prejudicar a absorção dessa vitamina (Motta *et al.*, 2024)

A saúde hepática e renal tem grande influência nos níveis de vitamina D, já que doenças no fígado e nos rins podem prejudicar sua conversão para a forma ativa, o calcitriol. Além disso, problemas intestinais, como a doença celíaca ou inflamações crônicas, podem dificultar a absorção da vitamina obtida por meio da dieta. Além disso, o excesso de peso também é um fator importante, pois a vitamina D tende a ser armazenada no tecido adiposo, reduzindo sua disponibilidade na circulação sanguínea (Takashi *et al.*, 2021).

Fatores genéticos ainda determinam a eficiência do metabolismo e do transporte da vitamina (Dutra *et al.*, 2020). Por fim, o estilo de vida também impacta bastante, já que pessoas que passam muito tempo em ambientes fechados ou vivem em locais com pouca luz solar frequentemente precisam buscar fontes alimentares ou suplementação para suprir as demandas do organismo (Comym *et al.*, 2022).

Como a Vitamina D age no sistema imunológico

A vitamina D desempenha inúmeras funções essenciais no sistema imunológico, muitas dessas ainda estão sendo investigadas e estudadas. Todavia, sabe-se que este micronutriente é potencialmente capaz de agir tanto na imunidade inata (a resposta rápida e geral do corpo a infecções) quanto na imunidade adaptativa (a resposta mais específica e de longo prazo) (Silva; Rodrigues, 2023).

A imunidade inata, compreendida como a primeira linha de defesa do organismo contra invasores, sejam eles vírus ou bactérias, têm forte interação com a vitamina D, a qual estimula a produção de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina e a defensina (Texeira *et al.*, 2021). Esses peptídeos atuam na destruição da parede celular de patógenos, o que ajuda a neutralizá-los, evitando infecções. (Takashi *et al.*, 2021) A vitamina D também melhora a capacidade dos macrófagos (um tipo de célula imunológica) de fagocitar, ou seja, engolir e destruir microorganismos invasores, regulando também a atividade das células dendríticas, cuja função é apresentar partes dos patógenos às células de defesa do corpo, ativando a resposta imune adaptativa (Nogueira *et al.*, 2021).

A imunidade adaptativa, por sua vez, dialoga com a vitamina D por modular a atividade dos linfócitos T e B, que são células especializadas em reconhecer e eliminar agentes patogênicos específicos. Os linfócitos T são divididos em dois grupos principais:

linfócitos T auxiliares (Th) e linfócitos T citotóxicos (Texeira *et al.*, 2021). Nesse ínterim, a vitamina D trabalha ajudando a regular o equilíbrio entre os diferentes tipos de células Th (como Th1, Th2 e Th17), prevenindo respostas inflamatórias exacerbadas, que podem danificar o tecido saudável do corpo (Takashi *et al.*, 2021).

Além disso, a vitamina D promove a geração de linfócitos T reguladores (Tregs), que desempenham um papel crucial na supressão de respostas imunes inadequadas ou excessivas, protegendo o organismo contra doenças autoimunes, onde o sistema imunológico ataca equivocadamente células e tecidos saudáveis (Amaral *et al.*, 2023). Os linfócitos B, que produzem anticorpos, também são regulados pela vitamina D. Ela influencia o desenvolvimento e a função dessas células, ajudando a prevenir uma produção excessiva de anticorpos que poderia causar danos colaterais ao organismo (Dutra *et al.*, 2020).

Cabe ressaltar, também, um outro aspecto importante, o qual é observado na ação anti-inflamatória da vitamina D, dado que ela reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a qual, em níveis elevados, estão associadas a inflamação crônica e doenças autoimunes. Ao mesmo tempo, a vitamina D aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), que ajuda a acalmar a resposta inflamatória e proteger os tecidos (Takashi *et al.*, 2021).

A artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune crônica, caracterizada por inflamação nas articulações, levando à dor, inchaço e, frequentemente, à destruição do tecido articular. A inflamação desta patologia é mediada principalmente por células do sistema imunológico, como linfócitos T e macrófagos, que produzem citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-6 e IL-17). Essas citocinas perpetuam o ciclo inflamatório que agrava os sintomas da doença. A vitamina D, como já mencionado, possui propriedades imunomoduladoras, o que significa que ela ajuda a regular a atividade das células imunológicas e a controlar a produção de citocinas inflamatórias.

Em pessoas com hipovitaminose D, esse controle imunológico pode ser prejudicado, o que pode aumentar o risco de desenvolvimento da artrite reumatoide, ou também pode agravar a progressão da doença em quem já a possui. Ademais, a vitamina D influencia a geração de linfócitos T reguladores (Tregs), que suprimem respostas imunes exacerbadas relacionados a artrite reumatoide. Portanto, níveis baixos de vitamina D podem não apenas predispor ao desenvolvimento da artrite reumatoide, como também contribuir para um curso mais grave da doença, com mais inflamação e destruição articular (Amaral *et al.*, 2023).

Lúpus Eritematoso Sistêmica

A hipovitaminose D e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) estão relacionados porque a vitamina D tem um papel importante na regulação do sistema imunológico. Quando há deficiência de vitamina D, a resposta imune pode ficar desregulada, aumentando a inflamação e a produção de autoanticorpos, que são características do LES. No LES, a fotossensibilidade também leva os pacientes a evitarem a exposição ao sol, o que pode reduzir ainda mais os níveis de vitamina D, agravando o quadro (Junior *et al.*, 2024).

Esclerose Múltipla

A hipovitaminose D e a esclerose múltipla (EM) têm sido objeto de diversos estudos, sugerindo que a deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel importante na gênese e progressão dessa doença neuroimunológica (Takashi *et al.*, 2021). Em termos imunológicos, a vitamina D atua principalmente por meio de seus efeitos sobre os linfócitos T, que desempenham um papel crucial no desenvolvimento e na perpetuação da esclerose múltipla, uma vez que modula a diferenciação das células T em subtipos que são menos agressivos, como as células T regulatórias (Tregs), que ajudam a controlar a inflamação e prevenir a EM.

Além disso, a vitamina D pode inibir a diferenciação de *células T helper do tipo 17 (Th17)*, um subtipo de célula T que é especialmente envolvido na inflamação crônica e no dano à mielina, característica da esclerose múltipla (Takashi *et al.*, 2021). As células Th17, quando ativadas em excesso, contribuem para a ativação de uma resposta imunológica autoimune, no qual o sistema imunológico ataca as células nervosas. A vitamina D pode diminuir a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17 e TNF-alfa, que estão associadas ao processo inflamatório na EM. Ademais, a vitamina D aumenta a expressão de moléculas anti-inflamatórias, como a IL-10, que é fundamental para controlar a inflamação e os danos ao tecido nervoso (Nogueira *et al.*, 2021).

Estudos epidemiológicos têm mostrado uma associação entre baixos níveis de vitamina D e maior risco de desenvolvimento da esclerose múltipla, além de uma possível relação entre a gravidade da doença e a deficiência de vitamina D. Em regiões com menor exposição solar, onde a síntese de vitamina D é reduzida, observa-se uma maior prevalência da doença, sugerindo que a falta de vitamina D pode contribuir para a manifestação clínica da EM. Além disso, a vitamina D tem um papel na proteção da mielina, a camada que reveste as fibras nervosas e que é danificada na esclerose múltipla (Silva; Rodrigues, 2023). Alguns estudos indicam que a vitamina D pode atuar diretamente nas células que formam a mielina, de oligodendrócitos, ajudando na regeneração e manutenção da mielina, e assim, protegendo o sistema nervoso central de danos (Takashi *et al.*, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Título	Objetivos	Metodologia	Resultados
<p>A relação entre os níveis de vitamina D e as doenças autoimunes. Amaral <i>et al.</i></p>	<p>Fornecer uma análise crítica sobre as relações entre os níveis de vitamina D e as doenças autoimunes, com base em evidências científicas, cuja implicações do artigo possam ser utilizadas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.</p>	<p>Utilizou-se análise estatística descritiva (médias, desvios-padrão, frequências), identificações e correlações entre os níveis de vitamina D com as doenças autoimunes (usando testes de Pearson e Spearman), bem como análises multivariadas para controlar variáveis de confundimento.</p>	<p>Para o grupo de estudo de pesquisadores, composto por 14 membros, a relação entre vitamina D e doenças autoimunes ainda está em um processo de evolução. Segundo eles, apesar das evidências indicarem uma associação entre a deficiência de vitamina D e o risco dessas doenças, mais estudos são necessários para confirmar uma relação de causa e efeito, o que pode melhorar o entendimento da fisiopatologia e abrir novas possibilidades de prevenção e tratamento.</p>
<p>Banho de sol para pacientes internados: uma estratégia de humanização Comyn <i>et al.</i></p>	<p>Refletir sobre os benefícios do banho de sol para os pacientes internados, com uma estratégia de humanização na ortopedia, haja vista que a vitamina D possui diversas funções para a manutenção da homeostase,</p>	<p>Trata-se de um ensaio teórico reflexivo e descritivo por meio da revisão com base nos dados MEDLINE, BDNF e LILACS obtidas por meio da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) acerca dos benefícios, os desafios e as implicações da prática humanizada de exposição solar.</p>	<p>A rotina terapêutica do Banho de Sol é uma prática que traz muitos benefícios para a saúde física, psíquica e social. A exposição ao sol aumenta os níveis de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6, que neutraliza a depressão. Ademais, estudos apontaram que a exposição solar vai além da produção de vitamina D, auxiliando na imunomodulação, evitando a incidência de doenças autoimunes. Contribui também na formação de óxido nítrico, melatonina e serotonina, além de regular os ritmos circadianos e ajudar a suprimir o ganho de peso, além de propiciar sensação de relaxamento, prazer e melhora de bom.</p>

<p>Vitamina D: uma revisão narrativa.</p> <p>Câmara <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo deste trabalho se dá em revisar e sintetizar a literatura disponível sobre a influência da vitamina D no desenvolvimento e progressão de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e diabetes, destacando seu papel na modulação do sistema imunológico e suas implicações clínicas.</p>	<p>O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura que examina a relação entre a deficiência de vitamina D e doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e diabetes. O foco é revisar artigos que discutem como a falta de vitamina D pode influenciar o desenvolvimento e a progressão dessas condições autoimunes. A pesquisa utilizou os bancos de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, em inglês e português. Concluiu-se, ao final, que a vitamina D desempenha um papel importante tanto nutricional quanto na regulação do sistema imunológico.</p>	<p>Os resultados desta revisão narrativa de literatura apontam que a vitamina D é essencial para o equilíbrio do organismo, influenciando o controle de cálcio e fosfato, além de prevenir doenças como raquitismo, osteomalácia e osteoporose. Sua deficiência também está associada a doenças autoimunes, cardiovasculares e ao impacto no prognóstico de doenças crônicas e neoplasias. Embora sua suplementação seja benéfica, o uso excessivo pode causar intoxicação. A exposição solar e a suplementação controlada são fundamentais para prevenir a deficiência.</p>
<p>Deficiência e biodisponibilidade da Vitamina D: Uma revisão bibliográfica. e biodisponibilidade da Vitamina D: Uma revisão bibliográfica.</p> <p>Dutra <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo foi analisar os impactos da deficiência de vitamina D e sua biodisponibilidade, abordando também a evolução na produção de alimentos para melhorar a absorção de vitaminas.</p>	<p>A pesquisa é uma revisão bibliográfica sistemática dos principais estudos sobre a deficiência e Biodisponibilidade da vitamina D nos últimos 10 anos, utilizando-se de artigos baseados em experimentação científica, com buscas em bases como Capes, Scielo, Scopus e Science Direct.</p>	<p>Os resultados desta revisão destacam que a prevenção de doenças associadas à deficiência de vitamina D pode trazer benefícios significativos à saúde. O consumo de alimentos enriquecidos com vitamina D, juntamente com o tratamento das condições decorrentes da sua falta, é eficaz na manutenção e prevenção dessas doenças. A deficiência de vitamina D exige especial atenção em grupos como indivíduos acima de 60 anos e gestantes, pois a vitamina desempenha um papel crucial na manutenção dos níveis de cálcio e é ativada pela exposição solar, além de agir na modulação do sistema imunológico, prevenindo doenças.</p>

<p>A relação entre vitamina D e doenças autoimunes: qual o papel desse pré-hormônio no organismo.</p> <p>Junior <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo deste estudo é investigar a relação entre os níveis de vitamina D e a prevalência, gravidade e progressão das doenças autoimunes. O estudo visa entender os mecanismos pelos quais a vitamina D modula a resposta imunológica e avaliar o impacto da suplementação de vitamina D como estratégia terapêutica adjuvante. A partir dessa análise, buscou-se contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados, promovendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes com doenças autoimunes.</p>	<p>A metodologia do estudo se consolidou na investigação da relação entre vitamina D e doenças autoimunes, analisando seu papel no organismo. A pesquisa, baseada em uma revisão literária de artigos de 2017 a 2024, utilizou as bases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Google Scholar, com palavras-chave específicas. Foram incluídos artigos em inglês, português ou espanhol, com metodologia clara e revisados por pares. Após triagem, 10 artigos relevantes foram selecionados para análise. Os resultados serão apresentados em uma tabela, discutindo o impacto da vitamina D nas doenças autoimunes e contribuindo para o avanço do conhecimento clínico.</p>	<p>Os resultados indicam que a vitamina D regula o metabolismo de cálcio e fósforo e é essencial para a resposta imunológica. Sua deficiência está associada a doenças autoimunes, agravando fatores genéticos e ambientais, o que leva à inflamação crônica e pior prognóstico. A suplementação pode reduzir a atividade da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas há controvérsias sobre os níveis ideais e os protocolos de uso, indicando a necessidade de mais pesquisas. Em resumo, a vitamina D é crucial no tratamento de doenças autoimunes, e avanços científicos são necessários para tratamentos mais eficazes.</p>
---	--	--	---

<p>Hipovitaminose D pré-operatória e complicações em cirurgia plástica: estudo piloto</p> <p>Motta <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo do estudo é avaliar a relação entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos reparadores e estéticos, com o intuito de otimizar o manejo clínico e fornecer subsídios para estratégias terapêuticas mais eficazes em pacientes com hipovitaminose D.</p>	<p>A metodologia utilizada foi um estudo de coorte prospectivo e observacional que foi realizado de outubro de 2021 a agosto de 2023 no serviço de cirurgia plástica do Hospital das Clínicas da UFPE. A pesquisa envolveu 83 pacientes com 18 anos ou mais, submetidos a cirurgia plástica reparadora ou estética, com dosagem pré-operatória de 25(OH) D. Critérios de exclusão incluíram ausência de dosagem, perda de seguimento ou recusa em participar. As variáveis analisadas foram sexo, idade, comorbidades, nível sérico de 25(OH)D, tipo de cirurgia e complicações. Os dados foram analisados com o SPSS 25.0 e Excel 365, usando testes de qui-quadrado e Fisher para variáveis categóricas. O desfecho primário foi o nível de 25(OH)D pré-operatório e o secundário, a ocorrência de complicações pós-operatórias.</p>	<p>Os resultados deste estudo piloto não mostraram uma relação entre a falta de vitamina D antes da cirurgia e o aparecimento de complicações após a cirurgia plástica. Apesar de as limitações, como o tamanho pequeno da amostra e a variedade de tipos de cirurgia, dificultarem a análise do impacto da vitamina D nos resultados, não encontramos evidências de que a hipovitaminose D tenha afetado as complicações pós-operatórias. Para futuros estudos, seria interessante focar em grupos mais específicos de pacientes e tipos de cirurgia para entender melhor esse possível efeito.</p>
--	---	--	--

<p>A vitamina D e desempenho imunológico: uma perspectiva dentro da esclerose múltipla</p> <p>Silva <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo deste trabalho é explorar a relação entre a vitamina D e a esclerose múltipla, investigando a metabolização da vitamina, sua atuação na imunidade, as formas de adquiri-la e como fatores climáticos influenciam sua dosagem no organismo e a prevalência da doença.</p>	<p>O estudo é uma revisão integrativa da literatura que investiga a eficácia da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla. Utilizando a estratégia PICO, foram analisados artigos de 2010 a 2020 nas bases Pubmed, Scielo e Medline, com os descritores “Vitamina D”, “Sistema Imune” e “Esclerose Múltipla”. Foram incluídos artigos completos em inglês ou português, disponíveis gratuitamente, e excluídos duplicados, teses e artigos irrelevantes.</p>	<p>Os resultados do estudo concluíram que a vitamina D é eficaz como agente anti-inflamatório, antioxidante e imunomodulador, potencializando as respostas imunes inatas e adquiridas na esclerose múltipla. A suplementação em altas doses reduz a ativação de linfócitos T, aumenta células anti-inflamatórias e inibe citocinas pró-inflamatórias, além de auxiliar na maturação das células de defesa e melhorar a tolerância imune. Embora os resultados sugiram benefícios no tratamento e redução de recidivas da EM, ainda não há consenso oficial sobre sua utilização no Brasil, e a definição de doses adequadas precisa de mais estudos para entender melhor sua eficácia e aplicabilidade no tratamento de DA</p>
---	--	---	--

<p>Interferência dos níveis de vitamina D na qualidade de vida de pacientes diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico (LES) na cidade de macapá, amapá, brasil Brito <i>et al.</i>,</p>	<p>O objetivo deste trabalho se consolidou na avaliação possível interferência dos níveis de vitamina D na qualidade de vida de pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico (LES) na cidade de Macapá, Amapá, Brasil.</p>	<p>A metodologia se configurou em uma pesquisa que envolveu 15 mulheres, com idades entre 18 e 40 anos, diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico, no Amapá. A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas utilizando o instrumento WHOQOL-bref, especificamente no domínio físico, que inclui 7 facetas: sono, repouso, mobilidade, atividades diárias, dependência de medicação, capacidade de trabalho e dependência de tratamentos. Os critérios de inclusão foram mulheres na faixa etária e diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico, e os de exclusão, mulheres fora da faixa etária ou diagnosticadas com outro tipo de lúpus. A pesquisa em questão foi aprovada pelo Comitê de Ética e seguiu as normas éticas estabelecidas.</p>	<p>Os resultados do estudo mostraram uma correlação fraca entre os níveis séricos de vitamina D e a qualidade de vida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). A pesquisa, limitada pela amostra pequena de 15 participantes, indicou uma possível influência da vitamina D na qualidade de vida dessas pacientes, mas os resultados não foram conclusivos devido à limitação da amostra. Embora este seja o primeiro estudo a sugerir essa possível relação, é necessário mais investigação para confirmar se a deficiência de vitamina D realmente afeta a qualidade de vida de pessoas com LES. Estudos futuros com amostras maiores são essenciais para explorar essa associação de forma mais robusta e esclarecer o impacto dos níveis de vitamina D na evolução do lúpus eritematoso sistêmico.</p>
--	--	--	---

<p>Tratamento complementar da esclerose múltipla com Vitamina D. Takahashi <i>et al.</i></p>	<p>O trabalho presente teve como objetivo destacar a importância de avaliar a relação entre a vitamina D e pacientes com esclerose múltipla, por meio de uma revisão de artigos disponíveis em bases de dados sobre o tema. Além disso, busca-se aprofundar o entendimento sobre o processo de metabolização da vitamina D no organismo, sua função na imunidade inata e adquirida, as diferentes formas de obtenção dessa vitamina, e como fatores climáticos podem influenciar seus níveis no corpo, bem como sua possível relação com a prevalência da esclerose múltipla.</p>	<p>A metodologia utilizada neste estudo é uma revisão sistemática baseada em artigos científicos encontrados na base de dados PUBMED, utilizando a ferramenta de busca avançada. A pesquisa foi realizada com os termos: “vitamina D AND sistema imune”, “esclerose múltipla AND hipovitaminose D”, “vitamina D AND esclerose múltipla” e “vitamina D AND VDR”. Os critérios de inclusão abrangeram artigos em português e inglês, estudos com humanos e animais, acesso online gratuito ao texto completo, publicações dos últimos 23 anos e pesquisas que abordam o uso da vitamina D como suplementação ou terapia. Estudos publicados em outros idiomas, mais antigos, sem acesso gratuito ou que abordavam outras hipovitaminoses foram excluídos.</p>	<p>Os resultados obtidos se verificam em relação como os níveis adequados de vitamina D desempenham um papel importante no desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico e neurológico, podendo reduzir o risco de esclerose múltipla, especialmente em fases como o pré-natal, juventude e senilidade. Estudos indicam uma relação entre hipovitaminose D e a esclerose múltipla, mas os resultados sobre o uso da vitamina no tratamento ainda são divergentes. Pesquisas futuras devem buscar uniformizar doses, tipos de vitamina D e critérios clínicos para melhor avaliar sua eficácia como fator protetor contra doenças autoimunes.</p>
--	---	---	---

<p>Efeitos contrastantes da vitamina D sobre a resposta imune inata e adquirida e seu impacto na recuperação da tuberculose.</p> <p>Teixeira <i>et al.</i></p>	<p>O objetivo é analisar estudos recentes que investigam os efeitos da vitamina D na resposta imune inata e adquirida, com foco em sua potencial aplicação na prevenção e tratamento da tuberculose. Além disso, busca discutir as implicações da deficiência de vitamina D no aumento do risco de infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e explorar os resultados contrastantes da suplementação com vitamina D no manejo dessa doença.</p>	<p>A metodologia utilizada foi a revisão de literatura por meio de pesquisa em bases de dados como PubMed, Scielo e Google Scholar, utilizando termos relacionados à vitamina D, sistema imunológico e tuberculose. A análise dos artigos foi descritiva, considerando os principais achados e suas implicações clínicas e científicas</p>	<p>Os resultados sintetizados neste artigo se constata no fato de que a vitamina D regula a resposta imune contra a tuberculose e outras infecções, mas sua suplementação como estratégia preventiva ou terapêutica ainda necessita de mais estudos. Fatores genéticos, biométricos, ambientais e individuais influenciam o status de vitamina D e demandam investigação para otimizar dose e duração do tratamento. Embora a combinação de respostas imunes inatas e adquiridas possa melhorar o controle de doenças infecciosas, faltam dados sobre os níveis ideais de vitamina D, o impacto do genótipo do receptor e sua influência na progressão da tuberculose latente para a ativa.</p>
--	--	--	---

A relação entre a vitamina D e a saúde, especialmente no caso das doenças autoimunes, ainda está sendo estudada. Os resultados indicam que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de condições como esclerose múltipla, lúpus sistêmicos (LES) e outras doenças inflamatórias autoimunes. No entanto, apesar das evidências, ainda não está claro se a deficiência é uma causa direta dessas doenças, e mais pesquisas são necessárias para confirmar essa ligação (Amaral *et al.*, 2023).

A exposição ao sol, nossa principal fonte de vitamina D, pode ajudar a prevenir essa falta e ainda tem efeitos benéficos na modulação do sistema imunológico e na prevenção de doenças autoimunes (Teixeira *et al.*, 2018). Além disso, ela também pode melhorar o humor e regular os ritmos biológicos (Comyn *et al.*, 2022).

A suplementação de vitamina D tem mostrado bons resultados no controle de doenças autoimunes, como na esclerose múltipla, ajudando a reduzir a inflamação e melhorando a resposta imunológica (Amaral *et al.*, 2023). No entanto, a dose certa ainda é um tema de debate, já que o excesso de vitamina D pode ser prejudicial, o que torna necessário mais estudo sobre as doses ideais e os protocolos de uso (Dutra *et al.*, 2020).

Estudos sobre outros tipos de tratamentos, como cirurgias plásticas, não encontraram uma ligação clara entre a deficiência de vitamina D e complicações após a operação, sugerindo que o impacto da falta da vitamina pode depender de vários fatores, como o tipo de doença ou tratamento. Cada paciente deve ser tratado de forma individualizada, considerando idade, histórico de saúde e outros fatores (Motta *et al.*, 2024).

Em relação aos lúpus eritematoso sistêmico, uma pesquisa inicial encontrou uma possível correlação entre a deficiência de vitamina D e a qualidade de vida dos pacientes, mas a amostra foi pequena e mais estudos são necessários para entender melhor essa conexão (Brito *et al.*, 2020)

A vitamina D também parece ser importante no combate a doenças infecciosas, como a tuberculose, ajudando o sistema imunológico a responder melhor. Contudo, assim como nas doenças autoimunes, a suplementação terapêutica ainda precisa de mais pesquisas para confirmar sua eficácia (Teixeira *et al.*, 2018).

Em suma, embora a vitamina D seja essencial para o bom funcionamento do sistema imunológico e na prevenção de doenças autoimunes, ainda precisamos de mais estudos para entender completamente seu papel na saúde e para definir tratamentos mais eficazes e seguros (Amaral *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Revisão Integrativa de Literatura, por meio da análise minuciosa de artigos científicos, reuniu informações que permitem afirmar que a vitamina D exerce um forte e significativa influência no sistema imunológico. Sua ausência pode acarretar uma série de problemas de saúde, sendo as doenças autoimunes algumas das principais consequências. A deficiência de vitamina D tem sido associada a um aumento na susceptibilidade a condições como esclerose múltipla, artrite reumatoide e lúpus, além de influenciar negativamente a resposta imunológica frente a infecções. Dessa forma, garantir condições adequadas para a síntese endógena dessa vitamina, como a exposição solar moderada, bem como assegurar uma alimentação equilibrada e rica em fontes alimentares de vitamina D, tornam-se medidas de grande importância para a saúde pública, especialmente entre os idosos, que apresentam

maior risco de deficiência devido a fatores como menor exposição ao sol e alterações na absorção intestinal. Essas estratégias se tornam fundamentais para a prevenção de doenças crônicas e autoimunes. Assim, a promoção de uma dieta adequada e o estímulo a hábitos saudáveis, como a exposição solar segura e a suplementação quando necessário, configuram-se como poderosas ferramentas preventivas para a manutenção da saúde imunológica ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

AMARAL, Nayara Maia Zorzal do *et al.* A RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E AS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA ANÁLISE CRÍTICA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 9, n. 9, p. 2387-2402, 2023.

BRITO, Maysa Vasconcelos de. *Et al.* Interferência dos níveis de vitamina D na qualidade de vida de pacientes diagnosticadas com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) na Cidade de Macapá, Amapá, Brasil. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 12, Vol. 14, pp. 05-19. Dezembro de 2020.

CÂMARA, J. L.; BOAS, R. R. V.; NETO, L. F. C. do N.; DOS SANTOS, S. D. G. Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 5904–5920, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-152. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/26615>. Acesso em: 20 nov. 2024.

COMYM, V. da C. C. .; FABRI, J. M. G.; PEREIRA, E. R.; SILVA, R. M. C. R. A.; PEREIRA, A. M. .; GAROFALO, R. da C. .; BARBOSA, J. C. de A.; SOUSA, P. da R.; PORTO, T. S. A. R. .; AMARAL, P. de R. G. . A. do . Sunbathing for Hospitalized Patients: A humanized strategy . *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 10, p. e473111033170, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i10.33170. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33170>. Acesso em: 20 nov. 2024.

DUTRA, J. M.; BRITO, I. S. de; MAIA, G. P. A. G.; FARIA, A. B. de; CHAGAS, P. P.; PLÁCIDO, G. R. Vitamin D deficiency and bioavailability: A bibliographic review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 7, p. e23973555, 2020.

JUNIOR, W. P. C.; DIAS , P. V.; SOFFA, S. G.; RABELO , B. A.; SOUZA , K. de O. G.; SIQUEIRA , H. N. e; PEREIRA , A. J. de O.; MAIA , J. J.; CARNEIRO, E. de C.; SANTOS, V. C. dos; SOUZA, J. B. N. de; RIOS , C. A. G.; FIGUEREDO, N. P.; ARAÚJO , A. D. O.; SILVA, A. K. R. da; MARTINS , L. J. A RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES: QUAL O PAPEL DESSE PRÉ-HORMÔNIO NO ORGANISMO. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* , [S. l.], v. 6, n. 8, p. 1675–1689, 2024.

MOTTA, F. J. T. R. A. D.. Preoperative hypovitaminosis D and complications in plastic surgery: a pilot study. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 51, p. e20243719, 2024.

Pinto, W. de J. (2017). *Bioquímica clínica* (1ª ed.). Guanabara Koogan.

SILVA, A. B.; OLIVEIRA, C. D.; PEREIRA, E. F. A influência da vitamina D na modulação do sistema imunológico. *Research, Society and Development*, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22575>. Acesso em: 3 nov. 2024.

Takahashi, V. T., Rocha, S. H. D. de N., Taveira, J. V. R. B., & Pena, H. C. (2021). Tratamento complementar da esclerose múltipla com vitamina D. *Brazilian Journal of Development*. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/28621>

TEIXEIRA, H. C.; DIAS, L. da S.; BIZARRO, H. D. da S.; CASTRO, J. M. de A. Efeitos contrastantes da vitamina D sobre a resposta imune inata e adquirida e seu impacto na recuperação da tuberculose. *HU Revista*, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 369-378, 2019. DOI: 10.34019/1982-8047.2018.v44.22232. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/22232>. Acesso em: 20 nov. 2024.

BENEFÍCIOS NEUROLÓGICOS DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Raul Felipe Oliveira Véras¹;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Alexandre Barbosa Soares²;

<https://orcid.org/0009-0000-6143-8733>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Carlos Renan Batista Tomaz⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gislanya Eufrásio Carvalho⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-6187-6602>

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Isaac Moura Araújo¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Júlio César Silva^{*13};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Letícia Alves Novaes¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/0229616970624974>

Lucas Yure Santos da Silva¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-1183-4767>

Maria Clara Alcantara de Freitas¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/9478394339702750>

Maria Gabriely de Lima Silva¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²¹.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado como a cessação no fluxo sanguíneo do cérebro, evidenciado por uma isquemia ou sangramento que pode levar a sérios danos neurológicos comprometendo parcial ou integralmente a qualidade de vida do paciente, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade no Brasil e no mundo. Dada a criticidade e frequência dessa patologia, o canabidiol (CBD) tem emergido como um coadjuvante no tratamento dos pacientes acometidos com o AVC, devido as suas propriedades farmacológicas de neuroproteção. O estudo objetiva analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os benefícios neurológicos da utilização do canabidiol no tratamento do acidente vascular cerebral. Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, realizada nos bancos de dados MedLine, PubMed e Google Scholar, utilizando o operador booleano AND entre os termos: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra de forma gratuita, nos idiomas inglês, espanhol e português e com recorte temporal de 2014 a 2024 (últimos 10 anos, em virtude da escassez de literatura por se tratar de um tema inovador e pouco discutido). Os critérios de exclusão eliminaram estudos duplicados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 15 artigos para compor o estudo de revisão. O levantamento e análise dos artigos que compuseram o estudo permitiu a construção de duas categorias temáticas sendo elas: Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC e Benefícios do CBD na qualidade de vida dos

pacientes no pós-AVC. Verificou-se que, em ensaios pré-clínicos, o CBD tem potencial neuroprotetor e anti-inflamatório, mediante a observação da diminuição de marcadores inflamatórios e diminuição do volume de infarto cerebral e a consequente prevenção da morte celular neuronal. Além disso, o canabidiol tem efeitos positivos na moderação de convulsões, da espasticidade (movimentos involuntários) e da dor neuropática central, com melhora das funções motoras e da qualidade de vida em pacientes que receberam tratamento complementar com CBD. Ademais, o CBD demonstra potencial neurogênico e antioxidante, combatendo o estresse oxidativo que frequentemente ocorre após um AVC. Conclui-se que apesar dos efeitos benéficos que auxiliam na recuperação funcional dos pacientes e na proteção de danos adicionais ao tecido neuronal, a aplicação clínica do CBD no contexto do AVC ainda enfrenta obstáculos. Outrossim, há uma demanda urgente por ensaios clínicos robustos e de longo prazo que possam oferecer evidências conclusivas sobre a segurança, eficácia e dosagem ideal do CBD para a finalidade terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Cerebral. Benefícios. Canabidiol. Neuroprotetor. Tratamento.

NEUROLOGICAL BENEFITS OF CANNABIDIOL USE IN THE TREATMENT OF STROKE: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Stroke is characterized by the cessation of blood flow to the brain, caused by ischemia or hemorrhage, which can lead to severe neurological damage, partially or entirely compromising the patient's quality of life. It is one of the leading causes of death and disability in Brazil and worldwide. Given the critical nature and frequency of this condition, cannabidiol (CBD) has emerged as an adjunct in the treatment of stroke patients due to its neuroprotective pharmacological properties. This study aims to analyze the available scientific evidence in the literature regarding the neurological benefits of cannabidiol in stroke treatment. This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted in the MedLine, PubMed, and Google Scholar databases using the Boolean operator AND between the terms: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Studies were included if they were available in full for free in English, Spanish, or Portuguese, and published between 2014 and 2024 (the last ten years, due to the scarcity of literature on this innovative and relatively unexplored topic). Duplicate studies were excluded. After applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected for this review. The analysis of the selected articles allowed the identification of two thematic categories: Physiological and biochemical benefits of CBD on brain tissue post-stroke and CBD benefits for post-stroke patient quality of life. Preclinical trials indicate that CBD has neuroprotective and anti-inflammatory potential, as evidenced by the reduction of inflammatory markers, decreased cerebral infarct volume, and consequent prevention of neuronal cell death. Additionally, cannabidiol has shown positive effects in moderating seizures, spasticity (involuntary movements), and central neuropathic

pain, improving motor functions and quality of life in patients receiving complementary CBD treatment. Moreover, CBD exhibits neurogenic and antioxidant potential, combating oxidative stress, which commonly occurs after a stroke. In conclusion, despite the beneficial effects that aid in functional recovery and protect against further neuronal tissue damage, the clinical application of CBD in the stroke context still faces challenges. There is an urgent need for robust and long-term clinical trials to provide conclusive evidence regarding the safety, efficacy, and optimal dosage of CBD for therapeutic use.

KEY-WORDS: Stroke. Benefits. Cannabidiol. Neuroprotective. Treatment.

INTRODUÇÃO

Segundo Gagliardi e Takayanagui (2019), o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma doença complexa e multifatorial, caracterizando-se em uma urgência neurológica que compromete a circulação cerebral, podendo evoluir para a morte e provocar incapacitação no indivíduo acometido pela patologia. O AVC caracteriza-se por um acometimento de ordem clínica que proporciona ao paciente um mal súbito que, imediatamente, causa uma cessação no fluxo sanguíneo do cérebro, evidenciado por uma isquemia ou sangramento que pode levar a sérios danos neurológicos comprometendo parcial ou integralmente a qualidade de vida do paciente (Maniva *et al.*, 2018).

O AVC é a segunda doença que mais mata os brasileiros, e a principal causa de incapacidade no mundo. Aproximadamente 70% das pessoas não retorna ao trabalho após um AVC devido às suas sequelas, e 50% ficam dependentes de outras pessoas no dia a dia. Pode ocorrer em qualquer idade, mas costuma ser mais frequente em idosos e pessoas com problemas cardiovasculares. A incidência dessa patologia vem crescendo, ocorrendo em 10% de pacientes com menos de 55 anos, e a Organização Mundial de AVC (World Stroke Organization) prevê que uma a cada seis pessoas no mundo terá um AVC ao longo de sua vida. Em 2022, o AVC vitimou 87.518 brasileiros, o que equivale a 12 óbitos por hora, ou 307 vítimas por dia (Sociedade Brasileira de AVC, 2024).

A principal causa modificável de AVC é a aterosclerose de artérias pequenas intracranianas e grandes artérias do pescoço e cerebrais. Cerca de 90% dos AVC podem ser associados a fatores de risco, sendo os mais frequentes: hipertensão, tabagismo, obesidade, dieta, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo de álcool, sofrimento mental, doenças cardíacas e distúrbios lipídicos. Assim, a efetividade de intervenções conduzidas na atenção primária aos fatores de riscos modificáveis pode contribuir para a prevenção de grande parte dos AVC (Brasil, 2021).

As terapias convencionais para o tratamento do AVC se concentram na recuperação funcional e na prevenção de recorrências, mas frequentemente apresentam limitações em termos de eficácia e efeitos colaterais adversos, além de não oferecerem, em muitos casos, uma regeneração substancial das áreas cerebrais comprometidas. Nesse contexto,

o Canabidiol (CBD), composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, tem atraído atenção por seus potenciais propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, que podem ser benéficas em processos de recuperação cerebral (Brucki, *et al.*, 2015).

Estudos recentes sugerem que o fármaco em questão pode ajudar na modulação de processos neuroinflamatórios e na recuperação celular em áreas afetadas por danos neurológicos, além de atuar na redução de espasmos, dor e estresse oxidativo. Tais características fazem do CBD uma alternativa promissora a ser investigada, podendo contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes e para a redução das limitações associadas ao tratamento convencional do AVC (Nasem, 2017).

Portanto, investigar a eficácia do CBD como terapêutica complementar ao tratamento do AVC pode trazer avanços significativos para o campo da reabilitação neurológica, possibilitando uma abordagem mais holística e potencialmente mais eficaz para o cuidado dos pacientes. A análise dos possíveis benefícios do CBD no processo de neuroproteção e recuperação pós-AVC se justifica pela necessidade de encontrar terapias mais integrativas e menos invasivas para o tratamento dos déficits neurológicos causados por essa condição.

Logo, a presente pesquisa se torna relevante diante da busca por terapias alternativas e complementares no contexto da neurologia, uma vez que o AVC é uma das principais causas de mortalidade e incapacitação no mundo, afetando milhões de pessoas e impondo um ônus significativo tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde (Sociedade Brasileira de AVC, 2024).

REVISÃO DE LITERATURA

Acidente Vascular Cerebral

Definição e fisiopatologia

O AVC é uma condição médica crítica que ocorre quando há uma interrupção no fluxo sanguíneo para uma área do cérebro, resultando em danos neuronais. Essa interrupção pode ser causada por um bloqueio ou um rompimento de um vaso sanguíneo cerebral, levando a um déficit neurológico agudo. O AVC é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo, e sua alta prevalência e impacto sobre a qualidade de vida destacam a importância de compreender sua fisiopatologia e manifestações clínicas (Marianelli; Marianelli; Lacerda Neto, 2020).

Em sua fisiopatogenia, o AVC demonstra uma queda considerável em seu quantitativo de adenosina trifosfato (ATP), ofertada pela isquemia que proporciona a baixa em seus níveis de produção. Outro fator observado, é a ocorrência do aumento nos níveis de acidose láctica que, por sua vez, causa um desajuste iônico nos neurônios. Esse desajuste prejudica a função dos neurotransmissores, contribuindo para o aumento deles

e a falha na receptação, como a do glutamato. A quantidade excessiva de glutamato causa a excitotoxicidade através dos receptores NMDA e AMPA e do cálcio, gerando um depósito incomum nas vias catabólicas de proteases, lipases e nucleases, aumentando a chances de desencadear edemas cerebrais (Rodrigues; Santana; Galvão, 2017).

Após a ocorrência de um AVC, a resposta inflamatória desempenha um papel fundamental na evolução da lesão cerebral. A ativação de células imunes, como microglia e astrocitos, e a liberação de citocinas inflamatórias contribuem para a extensão do dano tecidual. A inflamação pode exacerbar a lesão neuronal e dificultar a recuperação funcional. Além da resposta inflamatória, alterações bioquímicas e celulares ocorrem após um AVC. A disfunção mitocondrial e a perda de integridade da membrana celular são comuns, levando à morte neuronal. O aumento da produção de radicais livres e a ativação de vias apoptóticas são fatores importantes na progressão da lesão cerebral (Silva; Carmo, 2023).

Classificação

O AVC é classificado em dois tipos principais: isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico resulta da obstrução de um vaso sanguíneo cerebral por um trombo ou embolia, interrompendo o fluxo de sangue para uma região do cérebro. Em contraste, o AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo se rompe, causando sangramento dentro do cérebro ou na superfície do cérebro. Cada tipo de AVC possui mecanismos fisiopatológicos distintos e requer abordagens de tratamento específicas (Oliveira *et al.*, 2024).

No AVC isquêmico, a obstrução do vaso sanguíneo leva à isquemia cerebral, que resulta em falta de oxigênio e nutrientes nas células neuronais. Esta condição desencadeia uma série de eventos patológicos, incluindo estresse oxidativo e excitotoxicidade, que contribuem para a morte celular. A formação de trombos ou embolias é frequentemente associada a condições como aterosclerose, fibrilação atrial e trombose venosa profunda (Oliveira *et al.*, 2024).

O AVC hemorrágico, por outro lado, é causado pela ruptura de um vaso sanguíneo, o que provoca hemorragia intracerebral ou subaracnóidea. O sangramento causa um aumento na pressão intracraniana e compressão do tecido cerebral, levando a danos secundários. Como consequência imediata, o aumento da pressão intracraniana pode resultar em maior dificuldade para a chegada de sangue em outras áreas não afetadas e agravar a lesão. Esse subtipo de AVC é mais grave e tem altos índices de mortalidade. O rompimento de vasos sanguíneos pode ser resultado de condições como hipertensão arterial, aneurismas e malformações arteriovenosas (Oliveira *et al.*, 2024).

Fatores de risco e prevenção do AVC

Conhecer os fatores de risco para o AVC faz-se essencial para prevenir a sua ocorrência. A prevenção reduz os custos especialmente em reabilitação e hospitalização.

Essa prevenção deve ocorrer em todos os níveis de atenção, sendo a maior ênfase na atenção básica, alcançando principalmente aqueles que já tiveram um primeiro AVC e minimizando, dessa forma, riscos de recorrência e maiores comorbidades em longo prazo. A prevenção em saúde está fortemente associada ao conceito de fator de risco, pois possibilita a parceria entre os serviços de Saúde e seus usuários em torno do mesmo objetivo, ou seja, da eliminação ou da redução desses fatores de risco (Canuto *et al.*, 2016).

Pode-se dividir os fatores de risco em dois grupos: os modificáveis e os não modificáveis. Entende-se por fatores não modificáveis, fatores tais como idade avançada, raça negra, orientais, sexo masculino e hereditariedade. Por outro lado, os fatores modificáveis são aqueles em que leva em conta o estilo de vida do paciente. Podemos citar a hipertensão arterial, angiopatia mielóide, tabagismo, álcool, fibrilação atrial, coagulopatias, hiperlipidemias, sedentarismo, ataques isquêmicos transitórios; sendo que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para AVC (Chaves, 2000).

A prevenção primária e secundária do AVC é fundamental para reduzir a incidência e a recorrência desse evento grave, abordando eficazmente os fatores de risco associados. A gestão de condições crônicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia é crucial na prevenção do AVC. A hipertensão, em particular, é um dos fatores de risco mais significativos, pois a pressão arterial elevada pode danificar os vasos sanguíneos ao longo do tempo, aumentando a probabilidade de formação de coágulos ou ruptura de vasos. O controle rigoroso da pressão arterial por meio de modificações no estilo de vida e uso de medicamentos antihipertensivos é essencial para minimizar esse risco (Gurian *et al.*, 2024).

O diabetes *mellitus*, que compromete a regulação dos níveis de glicose no sangue, também está fortemente associado ao aumento do risco de AVC. A gestão adequada do diabetes, incluindo monitoramento regular dos níveis de glicose, adoção de uma dieta adequada e uso de medicamentos antidiabéticos, é crucial para reduzir o risco de complicações associadas ao AVC. Da mesma forma, a hiperlipidemia, caracterizada por níveis elevados de lipídios no sangue, pode contribuir para a formação de placas ateroscleróticas que obstruem as artérias. O tratamento para controlar os níveis de colesterol, frequentemente por meio de estatinas e outras medicações, é uma abordagem importante para a prevenção (Moreira; Pires, 2023).

Além do manejo médico dessas condições, a adoção de estratégias de estilo de vida saudável desempenha um papel vital na prevenção do AVC. Uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais, grãos integrais e baixa em gorduras saturadas e trans, é recomendada para manter um peso saudável e melhorar a saúde cardiovascular. A prática regular de exercícios físicos, como caminhada, natação ou ciclismo, não só ajuda a controlar o peso, mas também melhora a saúde do coração e a circulação sanguínea, reduzindo o risco de AVC (Gurian *et al.*, 2024).

A cessação do tabagismo é outro aspecto crucial da prevenção. O tabaco contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e aumenta o risco de formação de coágulos

sanguíneos. Portanto, programas de cessação do tabagismo e a educação sobre os riscos associados ao uso de tabaco são essenciais para a prevenção do AVC. O consumo excessivo de álcool também deve ser moderado, uma vez que o álcool pode elevar a pressão arterial e contribuir para outras condições de risco (Moreira; Pires, 2023).

Para aqueles com histórico de AVC ou que apresentam múltiplos fatores de risco, a prevenção secundária é particularmente importante. Isso pode incluir o uso de medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários para prevenir a formação de novos coágulos e a repetição do AVC. A utilização de medicamentos como aspirina, clopidogrel ou outros agentes antiplaquetários é uma prática comum, conforme indicado pelos profissionais de saúde (Marques *et al.*, 2020).

Epidemiologia do AVC

O tipo isquêmico é o mais comum (80% dos casos) e menos grave. Porém, a depender da deficiência do serviço de atendimento à vítima de AVC, a sua mortalidade chega a 45% dos casos. Por outro lado, o tipo hemorrágico é o menos comum (20% dos casos) e representa a forma mais grave (40-50% de mortalidade). Até 2014, levando em conta o parâmetro mundial, o AVC acometeu aproximadamente 16 milhões de pessoas por ano. Dessas, aproximadamente seis milhões morreram. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a adoção de medidas urgentes para que seja realizado o tratamento e prevenção da doença (Botelho *et al.*, 2016).

Essa distribuição de óbitos ao redor do mundo não ocorre de maneira homogênea, pois 85% das mortes foram identificadas em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento. Além disso, quando se leva em conta o envelhecimento das populações acompanhado da inversão da pirâmide etária, a expectativa é que o número de mortes pelo AVC triplique na América Latina dentro das próximas três décadas (Cabral, 2009).

Segundo Giles e Rothwell (2008), o AVC é uma síndrome neurológica que acomete principalmente adultos e idosos, apresentando maior incidência após os 65 anos, dobrando a cada década após os 55 anos de idade. O AVC raramente acomete crianças, logo, dificilmente é levado em conta como primeiro diagnóstico em pacientes que apresentam os sintomas. Em 2013, no Brasil, o AVC identificava-se como a primeira causa de morte e incapacidade. Dados do estudo prospectivo nacional de 2013 indicaram uma ocorrência anual de 108 casos por 100 mil habitantes (Botelho *et al.*, 2016).

Sintomas clínicos e diagnóstico do AVC

Habitualmente os sintomas clínicos de um AVC isquêmico são dormência na face, braço ou perna (geralmente unilateral), confusão na comunicação, distúrbio na visão uni ou bilateral, alteração da marcha, tontura, desmaio, perda de equilíbrio ou coordenação e/ou dor de cabeça de origem desconhecida (Lopes *et al.*, 2022).

Normalmente, o AVC hemorrágico costuma não apresentar sinais de alerta, contudo, os sintomas aparecem, eles tendem a se manifestar de forma mais dramática e aguda, sendo que a cefaléia intensa, dor na nuca, visão dupla, náusea e vômito, perda de consciência ou morte, devido a um aumento da pressão intracraniana são os principais sinais sugestivos dessa patologia (Almeida *et al.*, 2024).

O diagnóstico de um AVC se dá a partir da identificação dos sintomas e de critérios clínicos. Porém, além da referência de alguns desses sinais de alertas pelo paciente ou seu acompanhante, a aplicação de escalas, como a Escala de Cincinnati, pode auxiliar no reconhecimento de um AVC (Katz *et al.*, 2015). A Escala de Cincinnati consiste na avaliação de 3 achados físicos em menos de 1 minuto: queda facial, debilidade dos braços e fala anormal (Tambara, 2006).

Entretanto, para uma diferenciação confiável entre seus subtipos faz-se necessário a realização de exames de imagem. Diversos exames são capazes de identificar um evento hemorrágico ou isquêmico, porém o mais utilizado para essa diferenciação é a realização de uma Tomografia Computadorizada (TC) da região encefálica, pois é um exame que identifica a localização exata do dano cerebral e a natureza do AVC, além de ter uma maior disponibilidade e demandar menor tempo de realização. Ademais, utiliza-se a ressonância magnética (RM), contudo a TC possui alta sensibilidade para detectar uma hemorragia intracerebral e pode ser inconclusiva nos estágios iniciais do infarto isquêmico, podendo revelar complicações importantes do AVC (Silva; De Oliveira, 2017).

Tratamento do AVC

O principal tratamento para AVC isquêmico é a terapia trombolítica que desempenha um papel crucial, pois essa terapia visa dissolver o coágulo que está bloqueando o fluxo sanguíneo, permitindo que o sangue retorne à área afetada do cérebro e reduza o dano neuronal. O medicamento mais comumente utilizado para essa finalidade é o rtPA (alteplase), que deve ser administrado dentro de uma janela de tempo crítica, geralmente dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas, para ser eficaz. A rapidez na administração do trombolítico é vital; atrasos podem limitar os benefícios do tratamento e aumentar o risco de complicações, como hemorragias secundárias (Cardoso *et al.*, 2024).

Além da terapia trombolítica, a trombectomia mecânica é uma intervenção emergente e altamente eficaz para pacientes com AVC isquêmico causado por grandes oclusões arteriais. Esse procedimento envolve a inserção de um cateter através de um vaso sanguíneo até o local do coágulo, onde um dispositivo é utilizado para remover o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo. A trombectomia é particularmente benéfica quando realizada dentro de um intervalo de tempo mais amplo, geralmente até 24 horas após o início dos sintomas, dependendo da condição clínica e das características do AVC (Cardoso *et al.*, 2024).

Para os casos de AVC hemorrágico, que resultam do rompimento de um vaso sanguíneo e causam sangramento dentro ou ao redor do cérebro, as abordagens terapêuticas diferem substancialmente. O controle do sangramento e a redução da pressão intracraniana são prioritários. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para remover o sangue acumulado e aliviar a pressão sobre o tecido cerebral. A craniotomia, que envolve a remoção de uma parte do crânio para acessar e drenar o hematoma, é uma técnica comum para tratar hemorragias intracerebrais significativas. Para hemorragias subaracnóideas, a cirurgia pode envolver a clipping de aneurismas ou a utilização de técnicas endovasculares para tratar malformações vasculares (Ullmann *et al.*, 2024).

A eficácia de qualquer tratamento para AVC depende não apenas da rapidez com que é administrado, mas também da precisão no diagnóstico do tipo e da extensão do AVC. Além disso, a eficácia das estratégias de reabilitação pós-AVC é essencial para a recuperação funcional. Programas de reabilitação que incluem fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia podem ajudar o progresso do paciente na recuperação visto que são essenciais para ajudar os pacientes a recuperar habilidades motoras, cognitivas e de comunicação, o que otimiza os resultados e promove uma recuperação mais eficiente, e conseqüentemente promovendo a independência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Ribeiro *et al.*, 2024).

Alguns pacientes não respondem quando são tratados com os modos convencionais, buscando tratamentos alternativos para o manejo das sequelas do AVC, recorrendo assim aos medicamentos a base dos canabinóides, como tetrahydrocannabinol e canabidiol, os quais melhoram o resultado neurológico após o AVC isquêmico. Essa melhora se dar porque o organismo possui receptores canabinoides que, quando ativados por esses medicamentos, provocam redução da espasticidade, melhora da função motora, interrupção da condução da dor e inibição de substâncias inflamatórias, causando um efeito analgésico (Choi; Mou; Silva, 2019).

Cannabis sativa e o Canabidiol (CBD)

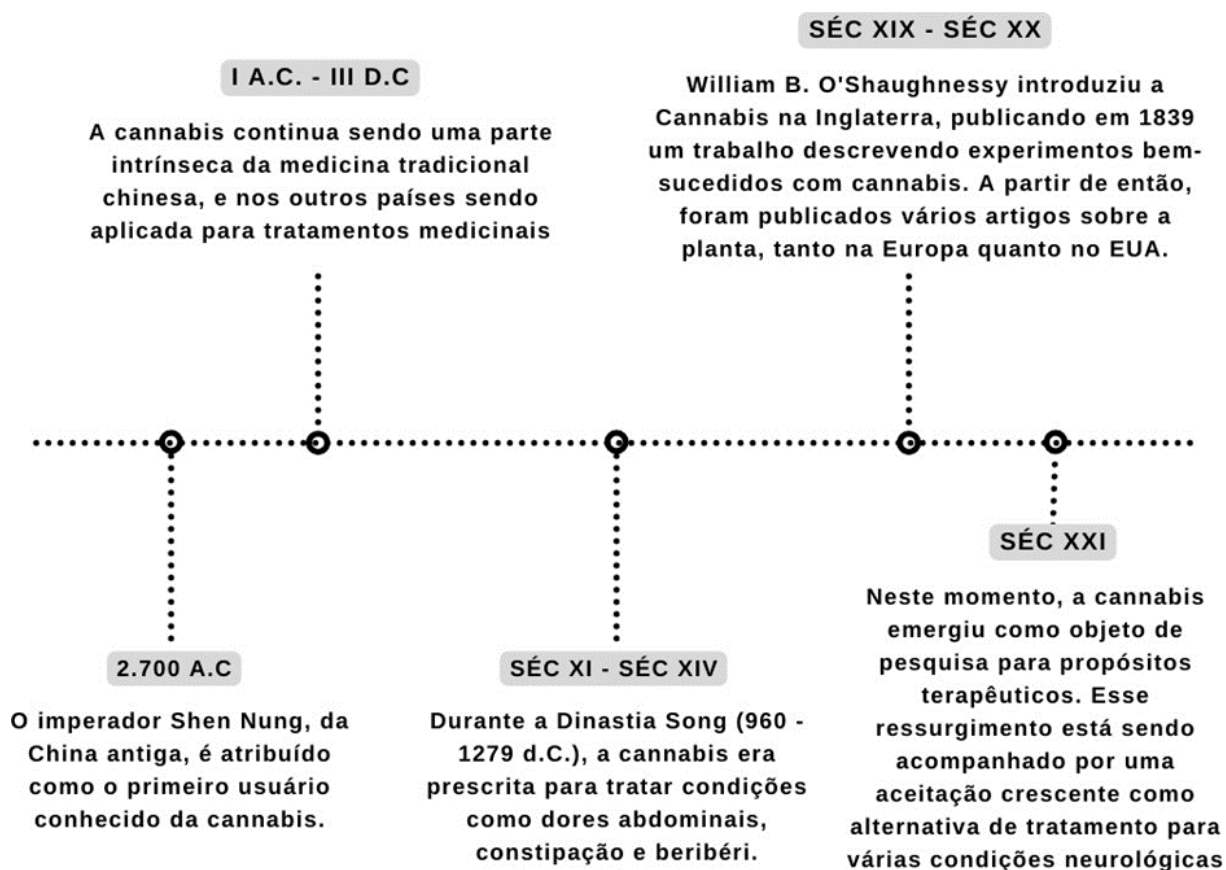
Histórico da Cannabis sativa no mundo e no Brasil

A *Cannabis*, uma planta originária da Ásia pertencente à família Cannabaceae, possui uma rica trajetória de uso na história da humanidade, datando aproximadamente de 2.700 a.C. Nos primeiros anos do século XX, devido a efeitos colaterais e à repercussão social negativa vinculada ao seu consumo recreativo, a utilização dos extratos da *Cannabis* foi desconsiderada (Dos Reis Rosa Franco *et al.*, 2021). Historicamente, a planta foi inserida, no Brasil, durante o período colonial por influência dos escravos africanos, que a utilizavam para a cura dos mais diversos males, porém acabou se popularizando entre as sociedades do país ou sendo renegada à ilicitude (Carlini, 2006).

A história da relação entre os seres humanos e a *Cannabis* é rica e complexa, remontando a milênios atrás. No epicentro dessa narrativa está a China antiga, onde o imperador Shen Nung é atribuído como o primeiro usuário conhecido da planta por volta de 2.700 a.C. Inicialmente, a *Cannabis* era valorizada por suas propriedades industriais, sendo cultivada para a produção de fibras, alimentos e óleo. Os ensinamentos de Shen Nung foram registrados no Shen Nung Pen-ts-ao Ching, um livro datado do século II, que documenta os usos medicinais e práticos da planta (Chayasirisobhon, 2020).

Ao longo dos séculos, a *Cannabis* continuou a ser uma parte intrínseca da medicina tradicional chinesa, sendo aplicada no tratamento de uma variedade de condições médicas, desde problemas menstruais até mais de 100 doenças diferentes. Os chineses exploram principalmente as sementes da planta, reconhecendo seus benefícios medicinais (Andre et al., 2016).

Figura 1: Linha do tempo sobre o histórico da *Cannabis*.



Fonte: Faustino et al., 2024

A linha do tempo da história do *Cannabis* é uma representação visual valiosa que destaca os principais eventos e marcos ao longo da trajetória dessa planta ao longo do tempo, como demonstra a Figura 1. Desde seu uso inicial em civilizações antigas até sua criminalização em tempos modernos e posteriormente seu reconhecimento pelos benefícios

medicinais, a linha do tempo oferece uma perspectiva abrangente sobre a evolução das atitudes e políticas em relação à *Cannabis* (Faustino *et al.*, 2024).

No entanto, com o avanço da medicina moderna, a *Cannabis* perdeu espaço para sedativos e analgésicos sintéticos, como a aspirina. A introdução de leis restritivas nos Estados Unidos, como a Lei do Imposto sobre a Marihuana em 1937, marcou um ponto de virada na história da *Cannabis*, dificultando significativamente a pesquisa sobre seus efeitos medicinais e encerrando o que alguns consideravam a “Era Dourada” da *Cannabis* (Lowe *et al.*, 2021).

No século 19, William B. O’Shaughnessy introduziu a *Cannabis* sativa na Inglaterra após servir na Índia, publicado em 1839 um trabalho descrevendo experimentos bem-sucedidos com *Cannabis* para tratar espasmos musculares, reumatismo e convulsões. Isso impulsionou o interesse terapêutico na *Cannabis*, resultando na publicação de mais de 100 artigos científicos na Europa e nos EUA (Chayasirisobhon, 2020).

A partir desse interesse, foi descoberto que a planta *Cannabis* possui várias espécies principais, incluindo *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, e mais de 500 compostos foram isolados dela, sendo cerca de 100 canabinoides, com destaque para o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), terpenos e flavonóides, causando a sensação de “euforia”, sendo somente a forma do CBD que não possui tal ação (Jones *et al.*, 2020).

Abordagem terapêutica dos Canabinóides

O uso do Canabidiol para fins medicinais já é realizado há mais de 4 mil anos antes de Cristo, em registros de acometimentos como crises convulsivas, trabalho de parto, picadas de animais peçonhentos e malária (Lata *et al.*, 2021). Contudo, somente na década de 90 que o uso medicinal da *Cannabis* voltou a despertar interesse da sociedade científica, após a constatação do Sistema Endocanabinóide e seus receptores CB1 e CB2 que atuam diretamente em patologias crônicas ligadas ao sistema nervoso (Oliveira *et al.*, 2024).

Os fitocanabinoides presentes na *Cannabis* sativa, como o THC e o CBD, são de particular interesse médico devido aos seus efeitos terapêuticos. O THC, principal constituinte ativo, possui propriedades psicoativas e analgésicas, enquanto o CBD, não possui propriedades psicoativas e tem baixa afinidade pelos receptores canabinóides, podendo atenuar os efeitos negativos do THC, além de possuir propriedades anti-inflamatórias e ansiolíticas (Lowe *et al.*, 2021).

A compreensão dos mecanismos de ação dos canabinóides abriu novas perspectivas para o tratamento de uma variedade de condições médicas. Pesquisas sugerem que eles podem ser eficazes no manejo da dor crônica, distúrbios cognitivos, distúrbios emocionais e outras condições, oferecendo uma abordagem promissora para a medicina moderna (Al-Ghezi *et al.*, 2019; Hidding, *et al.*, 2024).

Atualmente o reconhecimento do potencial fitoterápico atribuído à erva ocorre devido à presença do composto não-psicoativo Canabidiol (CBD) em sua formulação, que age de forma promissora em uma gama de patologias, como epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla, dor neuropática e autismo (Gontijo *et al.*, 2016). Frente a esse panorama fica evidente a popularização de tal produto químico, principalmente, após a descoberta das propriedades do Sistema Endocanabinóide Endógeno (Fonseca *et al.*, 2013).

Dessa forma, uma das mais recentes descobertas se refere ao potencial anti-inflamatório, que a substância detém ao ativar receptores canabinóides, que cessam a resposta intensa do organismo perante infecções ou lesões teciduais (Godoy-Matos *et al.*, 2006). Tal fato despertou discussões no meio científico a respeito do potencial neuroprotetor e anti-inflamatório que a substância pode fornecer à pacientes que foram acometidos por acidente vascular isquêmico ao reprimir ações excessivas do sistema imunológico, excitotoxicidade, influxo de cálcio e lesões oxidativas, condições estas que são responsáveis por desenvolver após o seu acometimento complicações neurológicas aptas para desencadear e gerar severas repercussões na qualidade de vida do indivíduo (Oliveira, 2009).

Dessa forma, a utilização terapêutica de medicamentos à base de CBD, que apresentam potencial neuroprotetor para contenção de inflamações locais, é uma prerrogativa para melhorar o prognóstico e prevenir complicações, que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes que sofreram AVCi (Fonseca *et al.*, 2013). Um estudo utilizando o $\Delta 9$ -THC, demonstrou efeitos positivos na oxigenação cerebral e no aumento do fluxo sanguíneo hemodinâmico para o córtex pré-frontal, possibilitando uma melhora na cognição, concentração e na memória de pacientes acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) (Keles *et al.*, 2017).

Receptores canabinóides e o Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide (SECB) é formado por substâncias endocanabinóides, receptores endocanabinóides e enzimas que fazem a síntese e degradação dos endocanabinóides. O próprio corpo humano é capaz de fazer a produção endógena das substâncias endocanabinóides, que são assim chamadas por apresentarem grande semelhança com os compostos que são derivados diretamente da planta de cânhamo. Logo, tanto as substâncias endógenas quanto às exógenas obtidas pela ingestão de canabinóides são capazes de interagir com os receptores endocanabinóides localizados em todo o corpo humano, desencadeando mecanismos fisiológicos e controle da homeostase (Lu, Mackie, 2016).

Existem dois receptores endocanabinóides descobertos, ambos são metabotrópicos, CB1 e CB2. O CB1 é expresso majoritariamente no SNC. O CB2 está em menor concentração no SNC, ou seja, predomina no sistema nervoso periférico e sistema imunológico (Gontijo

et al., 2016).

Sabe-se que o THC interage, principalmente, com os receptores CB1 para desencadear as ações psicoativas. Porém, o Canabidiol apresenta sua ação relacionada com os receptores CB2, conseqüentemente, apresenta atuação evidenciada no SNP e sistema imunológico, regulando o sistema fisiológico, como percepção da dor, processos inflamatórios, metabolismo, termorregulação e entre outras (Pacher, Kunos, 2006).

A descoberta de que havia receptores específicos aos quais o THC e seus análogos se ligavam desencadeando eventos de sinalização foi um claro indício de que deveriam existir compostos endógenos que atuavam na modulação de sinais intracelulares apresentando função de neurotransmissor ou hormônio sobre os receptores CB1 e CB2, iniciando assim uma busca por ligantes endógenos que poderiam vir a existir (Kreitzer; Stella, 2009).

Desta maneira, foram identificados e descritos os canabinóides agonistas endógenos (miméticos aos exógenos) dos receptores CB, sendo que a araquidoniletanolamina (anandamida, AEA) e a 2-araquidonilglicerol (2-AG) são os mais estudados. Essas substâncias não ficam armazenadas nas células, uma vez que são produzidas por demanda e estímulo. Por sua vez, após liberação pelos neurônios e ocorrência de suas repercussões nos receptores específicos, esses compostos sofrem degradação enzimática (Basavarajappa, 2007).

A partir da identificação dos receptores CB específicos e da descrição de agonistas endógenos existentes no SNC e periférico consolidou-se o chamado Sistema endocanabinóide (ECS). Estudos recentes apontam que o ECS se encontra envolvido em muitos processos fisiológicos relevantes para o entendimento de mecanismos relacionados ao sistema endócrino e imunológico, a dor, a homeostase, ao apetite, ao balanço energético e à fertilidade (Fonseca *et al.*, 2010; Montecucco; Marzo, 2012).

Ainda há estudos que apontam papel fulcral do ECS no processo embrionário de desenvolvimentos do encéfalo, (Ramos *et al.*, 2002; Leonelli *et al.*, 2005) no estabelecimento de mecanismos neuroprotetores em diversos modelos de neurotoxicidade (Stelt; Marzo, 2005) e como mediador de processos de plasticidade em diversas estruturas do SNC (Tagliaferro *et al.*, 2006; Hashimoto; Ohno-Shosaku; Kano, 2007).

Os mecanismos de ação do CBD ainda hoje não estão totalmente elucidados, entretanto é provável que o CBD não atue no receptor CB1, mas apresenta baixa afinidade com o receptor CB2 (Conte *et al.*, 2009). Seu mecanismo de ação é complexo devido a sua interação com muitos neurotransmissores e neuromoduladores, incluindo a dopamina, acetilcolina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, noradrenalina, prostaglandinas e peptídeos e opióides (Adams; Hunt; Clark, 1940).

Além disso, o CBD é capaz de facilitar a sinalização dos endocanabinóides através da hidrólise enzimática da AEA (Mechoulam; Hanus, 2002). Entretanto, sabe-se que, de certa forma, as propriedades terapêuticas do CBD estão relacionadas à eficácia em aumentar a

disponibilidade de AEA a nível cerebral, mediando principalmente efeitos neuroprotetores e antioxidantes (Schubart *et al.*, 2014).

Na década de 1970 estudou-se em larga escala as propriedades antiepiléticas e sedativas do CBD, assim como sua interação com o THC e o sistema endocanabinóide. Também foram investigados os efeitos do CBD sobre as doenças motoras, assim como suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas. Nos últimos anos, estudos passaram a relatar atividades farmacológicas do CBD baseadas em suas propriedades antiinflamatória, anti-oxidativa e neuroprotetora (Zuardi, 2008). Tais propriedades vêm sendo investigadas em modelos de diversas doenças, incluindo estudos na doença de *Parkinson* e *Alzheimer*, isquemia cerebral, diabetes, náusea, câncer, artrite reumatóide e doenças inflamatórias (Brucki *et al.*, 2015).

METODOLOGIA

Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa. A revisão integrativa se caracteriza como uma ferramenta única no âmbito da saúde, uma vez que consolida as pesquisas disponíveis sobre determinado tema, caracterizando-se em um método de pesquisa que permite a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (Souza, Silva e Carvalho, 2010).

Delimitação do estudo e banco de dados

Como tema norteador, formulou-se a seguinte questão: “Quais são os benefícios neurológicos do uso do canabidiol no tratamento do acidente vascular cerebral?”, estruturada com base na estratégia PICO: participantes; intervenção; comparação e desfecho (“outcomes”). A pesquisa foi desenvolvida a partir do levantamento de informações na literatura científica no portal da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e constituiu-se por publicações indexadas das seguintes bases de dados: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), PUBMED (*National Library of Medicine's - NLM*) e Google Acadêmico (*Scholar Google*).

Critérios de inclusão e de exclusão

A busca foi realizada utilizando a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/Bireme) e mediante o uso do operador booleano *AND* entre os termos: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra de forma gratuita, nos idiomas inglês, espanhol e português e com recorte temporal de 2014 a 2024 (últimos 10 anos, em virtude da escassez de literatura por

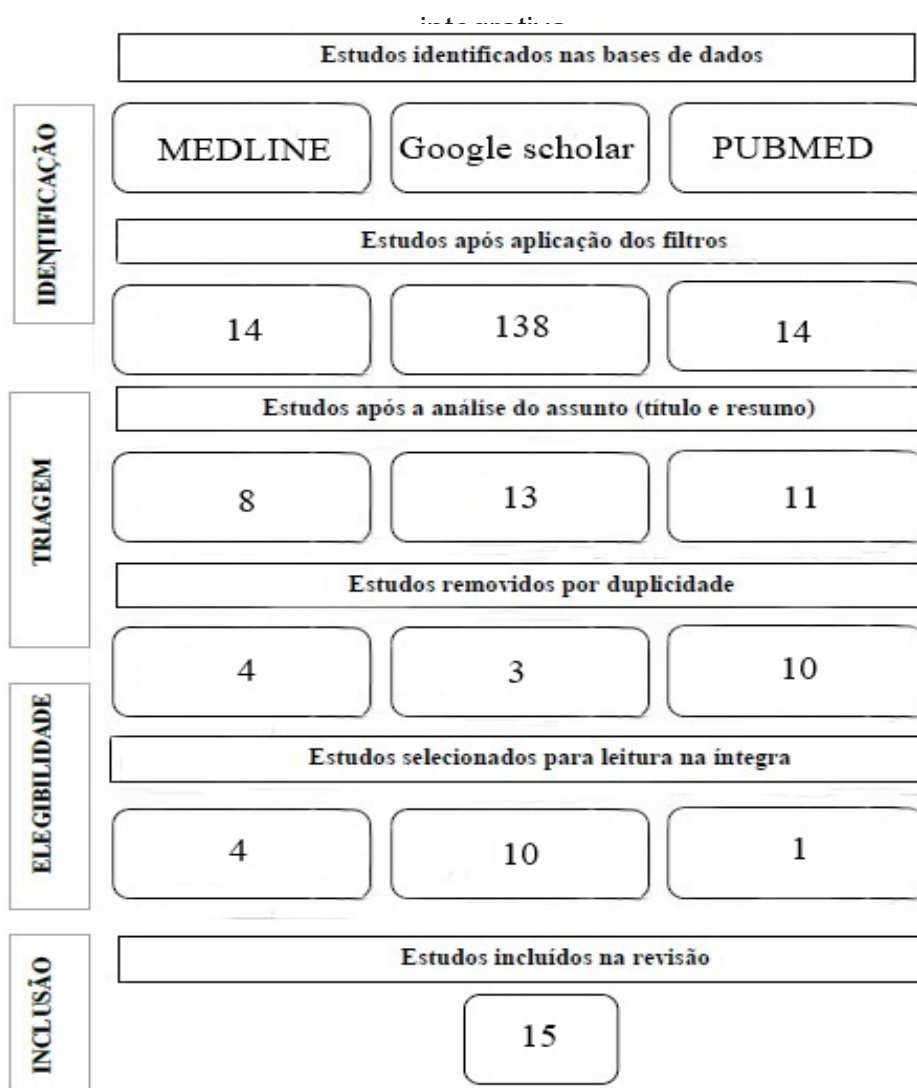
se tratar de um tema inovador e pouco discutido).

Estudos duplicados e estudos que não abordaram a temática foram excluídos da pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, e após a leitura dos títulos e resumos dos estudos, foram selecionados artigos que atendiam a questão norteadora e se adequaram ao objetivo da pesquisa. Assim, ao final foram selecionados 15 artigos como base para as discussões e resultados.

Coleta, seleção e análise dos dados

O estudo utilizou uma maneira de projeção prévia para o desenvolvimento do processo de seleção da pesquisa, sendo utilizado o Instrumento *Preferred Reporting Items Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher *et al.*, 2009), disponibilizado no ANEXO A. O fluxograma a seguir, expõe o processo da seleção.

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção dos estudos que compuseram a revisão



As informações foram coletadas mediante a leitura das publicações científicas que compõem a amostra, sendo dispostas em uma tabela contendo o detalhamento de cada estudo que compõem a revisão integrativa, seguida de um posterior agrupamento dos estudos em categorias temáticas para melhor análise e discussão dos estudos.

Aspectos éticos

O estudo em questão não necessitou de registro no sistema CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), estabelecido pela resolução nº 466/2012 - CNS (Conselho Nacional de Saúde), que dispõe sobre as normas e as diretrizes éticas de pesquisas envolvendo animais e seres humanos, haja vista se tratar de um pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apreciação dos estudos e tabulação dos dados foram confeccionadas por meio de uma ferramenta adaptada, através do instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005), que aborda o título do artigo, autor(es)/ano de publicação, tipo de estudo e principais resultados, dispostos no Tabela 1. Mediante leitura rigorosa e catalogação dos estudos, foi obtida uma visão mais abrangente do tema trabalhado.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos selecionados.

	Título do artigo	Autor (es)/ano	Tipo de estudo	Principais Resultados
1	Cannabidiol Exerts a Neuroprotective and Glia-Balancing Effect in the Subacute Phase of Stroke.	Meyer <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico randomizado	Os resultados mostraram que o tratamento com CBD diminuiu a ativação da microglia após a aplicação de CBD, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiapoptóticas no tecido neuronal em camundongos submetidos a condições isquêmicas.
2	Anti-excitotoxic effects of cannabidiol are partly mediated by enhancement of NCX2 and NCX3 expression in animal model of cerebral ischemia.	Khaksar; Bigdeli, 2017	Estudo clínico randomizado	Os resultados presentes indicam que a administração de cannabidiol causou uma redução notável no déficit neurológico, infarto, edema cerebral. A regulação positiva de proteínas dos trocadores Na ⁺ /Ca ²⁺ (NCXs) - NCX2 e NCX3 - em grupos que receberam cannabidiol.

3	Intra-cerebral cannabidiol infusion-induced neuroprotection is partly associated with the TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathway in transient focal cerebral ischaemia	Khaksar; Bigdeli, 2017	Estudo clínico randomizado	A administração de CBD causou uma redução significativa no infarto, edema cerebral e permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica. O CBD tem um efeito cerebroprotetor (em parte por meio da supressão de TNF- α , TNFR1 e NF- κ B) na lesão isquêmica.
4	Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke.	Ceprián <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico randomizado	A administração de CBD indicaram que o CBD reduziu a perda neuronal e a apoptose, e modulou a astrogliose e a proliferação e ativação microglial nos tecidos cerebrais de ratos neonatais. Além de proporcionar a melhora nas deficiências motoras, nos déficits de memória e comportamento.
5	Cannabidiol's Multifactorial Mechanisms Has Therapeutic Potential for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Review.	Henry <i>et al.</i> , 2023	Revisão da literatura	os efeitos anti-inflamatórios do CBD é o mecanismo terapêutico mais promissor, pois ele atua na regulação do cálcio e tem efeitos neuroprotetores contra a morte celular, excitotoxicidade e estresse oxidativo sendo benéficos aos pacientes gravemente doentes pós-ASH.
6	Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas	Flores; Zamin, 2017	Revisão bibliográfica	Os estudos mostram que o CBD induziu neuroproteção e possuiu propriedades antioxidantes e ant infamatórios em diferentes modelos de citotoxicidade, estresse oxidativo e neurodegeneração, funcionando como um importante agente terapêutco no tratamento, na prevenção e na reversão de lesões oriundas de doenças neurodegeneratvas.
7	Neuroplasticidade na reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico.	Zilli; Lima; Kholer, 2014	Revisão integrativa	Observou-se que mecanismos que estimulem a neuroplasticidade traz benefícios para a reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico, além de promover a recuperação da funcionalidade e independência motora.
8	A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity.	Marinelli <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico randomizado	Detectou-se uma redução significativa do reflexo de estiramento nos indivíduos que usaram Sativex, demonstrando que o composto é útil na redução da espasticidade em sobreviventes de AVC.

9	Dor Central e Acidente Vascular Cerebral: Uma Breve Revisão Narrativa.	Ramos; Pina, 2021	Revisão integrativa	A DC é um sequela de um AVC que tem um impacto importante na qualidade de vida dos doentes, sendo fundamental o adequado tratamento que inclui fármacos como antidepressivos e anticonvulsivantes, bem como uma abordagem não farmacológica adjuvante.
10	Effect of medical Cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease.	Shohet <i>et al.</i> , 2017	Estudo quantitativo	As funções motoras e sintomas de dor foram diminuídas após o uso do Canabidiol nos pacientes pesquisados.
11	Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com AVC isquêmico submetidos a terapia trombolítica: uma revisão integrativa	Roxa <i>et al.</i> , 2021	Revisão integrativa	Percebeu-se que os principais fatores de risco para um AVC são: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, cardiopatias e o tabagismo. Também identificou-se que há a presença de inúmeras convulsões após um AVC, que podem diminuir a qualidade de vida dos pacientes e podem ser controladas e reduzidas por meio da utilização de extratos de CBD.
12	Canabinoides para tratamento de epilepsia em crianças	Trindade <i>et al.</i> , 2017	Estudo documental	O canabidiol reduz significativamente a quantidade e duração das convulsões proporcionando mais segurança e qualidade de vida aos pacientes.
13	O risco cardiovascular em pacientes com doença inflamatória intestinal.	Gonçalves; Nunes, 2019.	Revisão integrativa	A doença inflamatória intestinal (DII) é diagnosticada em diversos pacientes que tiveram AVC. Além disso, afirmam que a DII tem uma ligação direta com a formação de tromboembolismo venoso, doença arterial coronariana e o AVC. Destacam que os canabinoides podem ser um aliado no tratamento da DII mediante a atuação desses compostos no alívio dos sintomas da DII.
14	Canabinóides medicinais orais para aliviar a carga de sintomas nos cuidados paliativos de pacientes com câncer avançado.	Hardy <i>et al.</i> , (2020)	Ensaio clínico randomizado	Observou-se que a utilização do canabidiol aliviou dos sintomas dos pacientes: melhora da sensação de dor, diarreia e os níveis de apetite.

15	Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD).	Good <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado	Percebeu-se que a combinação de tetrahydrocannabinol e cannabidiol contribui para a manutenção e a higiene do sono dos pacientes.
----	---	---------------------------	----------------------------	---

Fonte: Autoria própria, 2025.

O levantamento e análise dos artigos que compuseram este estudo permitiu a construção de duas categorias temáticas sendo elas: Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC e Benefícios do CBD na qualidade de vida dos pacientes no pós-AVC.

Os estudos que integram as respectivas categorias foram organizados levando em consideração seus objetivos e similaridades conceituais, de tal modo que a leitura e as novas interpretações compuseram uma relação lógica e coerente entre os diferentes pontos de vista apresentados em cada trabalho. Trata-se, portanto, de uma interpretação aberta a novas discussões, cuja finalidade é ampliar o debate sobre a problemática levantada.

Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC

O processo inflamatório cerebral no AVC envolve a ativação de células glias e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e enzimas inflamatórias, como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), as quais ampliam a lesão cerebral por meio da liberação de moléculas pró-inflamatórias e radicais livres. Evidências do estudo de Khaksar e Bigdeli (2017) sugere que o cannabidiol reduz significativamente a área do infarto e o edema cerebral, bem como inibe a atividade dessas enzimas inflamatórias, em um ensaio clínico com camundongos com isquemia cerebral focal transitória.

Em um estudo pré-clínico com animais demonstrou que o CBD age diretamente na neuroproteção contra danos cerebrais agudos e crônicos em diferentes estágios e espécies de desenvolvimento em animais por meio da modulação da neuroinflamação. O CBD demonstrou ser protetor no córtex neuronal mediante a redução da liberação, pela micróglia ou pelos astrócitos, de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- α e interleucina-1 β) e a mitigação da neurotoxicidade do neurotransmissor glutamato (mediador não citocina da inflamação intimamente relacionado aos processos de excitotoxicidade e neurodegeneração) no pós-AVC (Meyer *et al.*, 2022).

O cérebro precisa de oxigênio e glicose (ATP) constantes para sobreviver, entretanto, quando o suprimento de sangue é interrompido após isquemia cerebral, ocorre uma cascata de eventos consecutivos, devido à falta de ATP. Entre as consequências fisiopatológicas da isquemia cerebral, o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e os danos ao DNA são considerados os gatilhos mais importantes da apoptose e a consequente necrose tecidual. No estudo de Meyer *et al.*, 2022, foi observado que com a administração de canabidiol reduziu-se o dano necrótico e apoptótico, por meio da inativação de caspases (enzimas envolvidas na apoptose), verificados nos cortes teciduais do encéfalo em camundongos recém-nascidos e em ratos que foram submetidos a falta de oxigênio.

Outro benefício do canabidiol é a regulação do fluxo sanguíneo, mediante a indução do relaxamento dos vasos sanguíneos cerebrais, o que auxilia na correção das disfunções hemodinâmicas que comumente ocorrem após um AVC isquêmico. Este efeito vasodilatador pode aumentar o fluxo sanguíneo, ajudando a restaurar o fornecimento de oxigênio e de nutrientes às áreas afetadas do cérebro. Ademais, ao reduzir a inflamação, o CBD, pode ajudar a manter a permeabilidade vascular e prevenir colapsos circulatórios que poderiam agravar a lesão cerebral (Henry *et al.*, 2023).

Flores e Zamin (2017), elucida que a isquemia cerebral provoca um aumento o estresse oxidativo, onde a produção descontrolada de radicais livres, como as Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), exacerba o dano neuronal. No estudo também é esclarecido que o canabidiol, devido às suas propriedades antioxidantes, pode neutralizar esses radicais livres e reduzir o dano oxidativo às células cerebrais.

No estudo de Ceprián *et al.* (2017), foi constatado que a administração de CBD promoveu a neurogênese (mediante a indução da proliferação e ativação microglial, além da expressão de fatores neurotróficos que promovem a formação de novas sinapses) e reduziu a neurodegeneração (diminuiu-se a astrogliose e a perda neuronal por apoptose). Além disso observou-se também que o CBD proporcionou melhora nas deficiências motoras, nos déficits de memória e comportamento, induzindo e fomentando a neuroplasticidade no tecido cerebral de ratos neonatais.

Durante um AVC, ocorrem alterações na estrutura e na função da Barreira Hemato-Encefálica (BHE), frequentemente resultando em aumento de permeabilidade. Essa ruptura da BHE permite a entrada de substâncias neurotóxicas e células imunes na matriz neurológica, exacerbando a inflamação e aumentando o risco de danos neurais adicionais. O canabidiol tem mostrado propriedades que podem ajudar a estabilizar e restaurar a função da BHE, limitando a extensão da lesão subsequente (Khaksar; Bigdeli, 2017).

Benefícios do CBD na qualidade de vida dos pacientes no pós -AVC

Os pacientes que sofrem AVC correm o risco da espasticidade, condição essa que leva o indivíduo a episódios de movimentos involuntários constantes devido ao dano no

sistema nervoso central (Zilli; Lima; Kholer, 2014). No estudo de Marinelli *et al* (2017), é demonstrado que após a utilização terapêutica do composto Sativex, derivado da maconha, por pacientes que sofrem de espasticidade, foram identificadas melhorias nos movimentos involuntários. Após 12 meses de estudos, os indivíduos que receberam o insumo, apresentaram melhora “nas escalas objetivas de mensuração da espasticidade”, demonstrando positividade no tratamento de uma seqüela do sistema nervoso.

Ramos e Pina (2021), afirmam que uma outra seqüela neurológica muito comum nos pacientes acometidos pelo AVC é a dor neuropática central, que inicia no sistema nervoso central alguns dias após o acidente vascular cerebral. A síndrome pode gerar dor em todo o corpo levando o paciente ao sofrimento constante. No estudo de Shohet *et al.* (2017), as funções motoras foram melhoradas e os sintomas de dor foram diminuídos após o uso do canabidiol nas amostras pesquisadas. Os pacientes sofriam com a baixa da qualidade de vida antes da implementação do estudo, mas com a melhora dos determinantes, os questionários de classificação de dor e escala visual analógica e escala Unified PD Rating demonstraram êxito nas atividades diárias, considerando o insumo benéfico nesse segmento.

O AVC hemorrágico pode causar às vítimas inúmeras convulsões diárias devido à isquemia das células nervosas e pela hemorragia cerebral, como encontrado na literatura. Essas convulsões podem diminuir a qualidade de vida dos pacientes por acontecerem constantemente (Roxa *et al.*, 2021). No estudo de Trindade (2017), o cannabidiol pode reduzir as convulsões levando mais segurança e qualidade de vida tanto em adultos como em crianças que resistiram ao tratamento com medicações padronizadas.

A doença inflamatória intestinal (DII) é diagnosticada em diversos pacientes que tiveram AVC ou se encontram na linha de risco. De acordo com o estudo de Gonçalves e Nunes (2019), a patologia crônica prejudica as funções naturais intestinais e sistêmicas que pode ser encontrada na literatura como fator de predisposição de AVC, doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Os autores afirmam ainda que a DII tem uma ligação direta com a formação de tromboembolismo venoso, doença arterial coronariana e o AVC.

Para Hardy *et al.*, (2020) o Canabidiol melhora a sensação de dor, diarreia e os níveis de apetite, pois os canabinóides exógenos elevam a sensação de bem-estar dos sintomas citados acima. Os autores também citam, que a substância pode atuar como um anti-inflamatório em portadores de DII, considerada benéfica para a qualidade de vida das amostras analisadas.

A presença de insônia é relatada em alguns pacientes que sofreram AVC; o acometimento causa distúrbio no sono, podendo acarretar demais patologias e utilização de mais medicamentos para a melhora na qualidade de vida. A combinação de tetrahydrocannabinol e canabidiol pode contribuir para a manutenção do sono, pois as amostras analisadas apresentaram maior sonolência, afirmando que a união dos dois compostos pode contribuir para a higiene do sono (Good *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, através da literatura, encontram-se evidências claras que o uso do Canabidiol no tratamento das sequelas causadas pelo Acidente Vascular Cerebral, colabora para a redução da lesão cerebral, dos déficits cognitivos e motores, bem como na melhora do quadro neurológico e da qualidade de vida dos pacientes em diversos aspectos, destacando-se como uma terapêutica complementar ao manejo convencional.

Foi possível constatar em meio às análises que há uma escassez de estudos que analisam exclusivamente os benefícios do Canabidiol relacionado ao acidente vascular cerebral. É possível concluir também que, ainda há muito a ser estudado no âmbito do Canabidiol e à saúde, respeitando as leis nacionais e os conceitos científicos, sendo essencial colocar o assunto em pauta, principalmente, em um país onde há números alarmantes de casos de AVC anualmente.

Portanto, apesar dos efeitos benéficos que auxiliam na recuperação funcional dos pacientes e na proteção de danos adicionais ao tecido neuronal, a aplicação clínica do CBD no contexto do AVC ainda enfrenta diversos obstáculos, especialmente, a acessibilidade devido ao alto custo financeiro do composto e o grande tabu social imposto sobre a substância, por ser derivada de uma droga criminalizada no país. Outrossim, há uma demanda urgente por ensaios clínicos robustos e de longo prazo que possam oferecer evidências conclusivas sobre a segurança, eficácia e dosagem ideal do CBD para a finalidade terapêutica.

REFERÊNCIAS

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. **Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp**. I. J. Am. Chem. Soc., v. 62, n. 1, p.196-200, 1940.

AL-GHEZI, Z. Z. *et al.* **Combination of Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways**. Frontiers in immunology, v. 10, p. 1921, 2019. DOI:10.3389/fimmu.2019.01921

ALMEIDA, A. N. B. *et al.* **Fisiopatologia do sangramento cerebral: entendendo o AVC hemorrágico**. CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES, v. 17, n. 8, p. e9192, 2024. Doi: <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.8-072>.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. **Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules**. Front Plant Sci. fev. 2016. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019.

BASAVARAJAPPA, Balapal S. **Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism**. Protein and peptide letters, v. 14, n. 3, p. 237-246, 2007.

BOTELHO, T. S., NETO, C. D. M., DE ARAÚJO, F. L. C., & DE ASSIS, S. C. **Epidemiologia**

do acidente vascular cerebral no Brasil. Revista Temas em Saúde, v. 16, n. 2, p. 361-377, 2016.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/> . Acesso em: 04 nov. 2024.

BRUCKI, Sonia M. D. *et al.* **Cannabinoids in neurology - Brazilian Academy of Neurology.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>.

CABRAL, N. L. **Epidemiologia e impacto da doença cerebrovascular no Brasil e no mundo.** Com Ciência, Campinas, n. 109, 2009.

CANUTO, M. Â. DE O.; NOGUEIRA, L. T.; ARAÚJO, T. M. E. DE .. **Qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas após acidente vascular cerebral.** Acta Paulista de Enfermagem, v. 29, n. 3, p. 245–252, maio 2016.

CARDOSO, J. M. G. *et al.* **Principais estratégias de manejo no tratamento do AVC (isquêmico e hemorrágico).** Zenodo, 2024. DOI: 10.5281/ZENODO.12943548.

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil.** Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, p. 314-317, 2006.

CEPRIÁN, M. *et al.* **Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke.** Neuropharmacology, v. 116, p. 151–159, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.017>

CHAVES, M. L. **Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco.** Rev Bras Hipertens, v. 7, n.4, p. 372-82, 2000.

CHAYASIRISOBHON, S. **Mecanismos de ação e farmacocinética da Cannabis.** Perm J. v. 25, p. 1-3, dez. 2020. DOI: 10.7812/TPP/19.200. PMID: 33635755; PMCID: PMC8803256.

CHOI, S. H., MOU, Y., SILVA, A. C. **Cannabis and Cannabinoid Biology in Stroke.** Stroke, v. 50, n. 9, pag. 2640–2645, 2019. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023587

CONTE, A. *et al.* **Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis.** European Journal of Pain, v. 13, n. 5, p.472-477, 2009.

DOS REIS ROSAFRANCO, Graziella; SMID, Scott; VIEGAS, Cláudio. **Phytocannabinoids: general aspects and pharmacological potential in neurodegenerative diseases.** Current Neuropharmacology, v. 19, n. 4, p. 449- 464, 2021.

FAUSTINO, Layra D□andrea; DE OLIVEIRA, Renata Beatriz Magalhães; PIRES, Mateus Germano; DALL□ACQUA, Deusilene Souza Vieira. **Uma reflexão acerca do uso de**

extratos de canabinóides como terapia complementar no tratamento de esclerose múltipla. Revista ft, v. 28, n. 136, 2024. DOI:10.5281/zenodo.12753155

FLORES, L. E., & ZAMIN, L. L. **Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas.** Revista De Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, n. 2, p. p. 224-229, 2017. DOI: <https://doi.org/10.9771/CMBIO.V16I2.20568>

FONSECA, B. M. *et al.* **O Sistema Endocanabinóide-uma perspectiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

GAGLIARDI, Rubens J.; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. **Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** 2ª edição, Rio de Janeiro. Elsevier, 2019.

GILES, M. F., & ROTHWELL, P. M. **Measuring the prevalence of stroke.** Neuroepidemiology, v. 4, n. 30, 2008, p. 205-206. DOI: 10.1159/000126913

GODOY-MATOS, Amélio F., *et al.* **O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, p. 390-399, 2006.

GONÇALVES, P.D; NUNES, C.P. **O risco cardiovascular em pacientes com doença inflamatória intestinal.** Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, Vol. 1. N. 1, 2019.

GONTIJO, Érika Cardoso *et al.* **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas.** Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v. 5, n. 1, 2016.

GOOD, P. *et al.* **Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD).** BMC, v. 14, n. 7, 2019.

GURIAN, A. O. V. *et al.* **Métodos de tratamento integrados no cuidados das doenças cardiovasculares: a importância das prevenção primária e secundária.** Epitaya, p. 121–146, 2024. Doi: <https://doi.org/10.47879/ed.ep.2024479p121>.

HARDY, J. *et al.* **Canabinóides medicinais orais para aliviar a carga de sintomas nos cuidados paliativos de pacientes com câncer avançado.** Ensaios, v. 21, n. 1, p. 611, 2020.

HASHIMOTODANI, Y.; OHNO-SHOSAKU, T.; KANO, M. **Endocannabinoids and Synaptic Function in the CNS.** The Neuroscientist, v. 13, n. 2, p.127-137, 2007.

HENRY, N., FRASER, J. F., CHAPPELL, J., LANGLEY, T., & ROBERTS, J. M. **Cannabidiol's Multifactorial Mechanisms Has Therapeutic Potential for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Review.** Translational stroke research, v. 14 n. 3, p. 283–296, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01080-x>

HIDDING, U. *et al.* **Therapeutic use of medical *Cannabis* in neurological diseases: a clinical update.** Journal of neural transmission, v. 131, n. 2, p. 117-126, 2024. DOI:10.1007/s00702-023-02719-1

JONES, É.; VLACHOU, S. **A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment.** Molecules, v. 25, n. 21, p. 4930, out. 2020. DOI: 10.3390/molecules25214930.

KATZ, B. S., MCMULLAN, J. T., SUCHAREW, H., ADEOYE, O., & BRODERICK, J. P.. **Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale.** American Heart Association, Stroke, v. 46, n. 6, p. 1508-1512, 2015. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008804

KELES, H. O. *et al.* **Usando espectroscopia funcional no infravermelho próximo para medir os efeitos do Delta 9-tetrahydrocannabinol na atividade pré-frontal e memória de trabalho em usuários de *Cannabis*.** Frontiers in Human Neuroscience, v. 11, n. 488, 2017. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00488.

KHAKSAR, S., & BIGDELI, M. R. **Anti-excitotoxic effects of cannabidiol are partly mediated by enhancement of NCX2 and NCX3 expression in animal model of cerebral ischemia.** European journal of pharmacology, v. 794, p. 270–279, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.011>

KHAKSAR, S., BIGDELI, M. R. **Intra-cerebral cannabidiol infusion-induced neuroprotection is partly associated with the TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathway in transient focal cerebral ischaemia.** Brain injury, v. 31, n. 13-14, p. 1932–1943, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1358397>

KREITZER, F. R; STELLA, N. **The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors.** Pharmacology & Therapeutics, v. 122, n. 2, p.83-96, 2009.

LATA H. *et al.* **Micropropagation of *Cannabis sativa* L. - Na Update.** In: Chandra S., Lata H., EISohly M. (eds) *Cannabis sativa* L. – Botany and Biotechnology. v.3, n.15. Abr. 2021.

LEONELLI, M *et al.* **Developmental expression of cannabinoid receptors in the chick retinotectal system.** Developmental Brain Research, v. 156, n. 2, p.176-182, 2005.

LOPES, R. P. *et al.* **Ischemic stroke with unknown onset of symptoms: current scenario and perspectives for the future.** Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 80, n. 12, p. 1262–1273, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-00421755342>.

LOWE, H. *et al.* **The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases.** International journal of molecular sciences, v. 22, n. 17, p. 9472, 2021. DOI:10.3390/ijms22179472

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. **An introduction to the endogenous cannabinoid system.** *Biological psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

MANIVA, S.J C.F *et al.* **Educational technologies for health education on stroke: na integrative review.** *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. suppl 4, p. 1724–1731, 2018.

MARIANELLI, M.; MARIANELLI, C.; LACERDA NETO, T. P. L. **Principais fatores de risco do AVC isquêmico: Uma abordagem descritiva.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 19679–19690, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n6-344

MARINELLI L, BALESTRINO M, MORI L, *et al.* **A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity.** *BMJ Open*, v.7, e016843, 2017; DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016843

MARQUES, C. V. *et al.* **Intervenção farmacêutica na prevenção do Acidente Vascular Cerebral.** *Referências Em Saúde Do Centro Universitário Estácio De Goiás*, v. 3, n. 1, p. 90–96, 2020. Disponível em: <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/rrsfesgo/article/view/203>.

MECHOULAM, R., & HANUS, L. **Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects.** *Chemistry and physics of lipids*, v. 121, n.1, p. 35-43, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00144-5)

MEYER, E., RIEDER, P., GOBBO, D., CANDIDO, G., SCHELLER, A., DE OLIVEIRA, R., & KIRCHHOFF, F. **Cannabidiol Exerts a Neuroprotective and Glia-Balancing Effect in the Subacute Phase of Stroke.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232112886>

MONTECUCCO, F; MARZO, V. **At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 33, n. 6, p.331-340, 2012.

MOREIRA, E.; PIRES, I. **A importância terapêutica do AVC.** *Proceedings of Research and Practice in Allied and Environmental Health*, 2023. DOI:10.26537/PRPAEH.V1I4.5609.

NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). **The health effects of Cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research.** Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

OLIVEIRA, H.C. NOTA TÉCNICA Nº 02/2015. **O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o tratamento da Epilepsia em crianças.** Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/3267748241_Cannabis_no_tratamento_da_epilepsia.

OLIVEIRA, J. I. A. *et al.* **Atendimento a pacientes com acidente vascular cerebral (avc):**

identificação rápida e manejo inicial. Periódicos Brasil. Pesquisa Científica, v. 3, n. 2, p. 309-317, 2024. Doi: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.73>.

OLIVEIRA, Leandro Jorge Nunes de Carvalho. **Sistema endocanabinóide e neuroproteção no sistema nervoso central.** 2009.

PACHER, Pál; BÁTKAI, Sándor; KUNOS, Jorge. **O sistema endocanabinóide como alvo emergente da farmacoterapia.** Revisões farmacológicas, v. 58, n. 3, pág. 389-462, 2006.

RAMOS, J. A. *et al.* **Exposure to cannabinoids in the development of endogenous cannabinoid system.** Neurotox Res, v. 4, n. 4, p.363-372, 2002.

RAMOS, M.S; PINA, P.R. **Dor Central e Acidente Vascular Cerebral: Uma Breve Revisão Narrativa.** RPMI [Internet]. 18 de Junho de 2021.

RIBEIRO, Rayssa Gabrielly Bandeira *et al.* **Fisiopatologia e manifestações clínicas do acidente vascular cerebral: uma revisão narrativa.** A.R International Health Beacon Journal (ISSN 2966-2168), [S. l.], v. 1, n. 4, p. 147–160, 2024. Disponível em: <https://healthbeaconjournal.com/index.php/ihbj/article/view/32>.

RODRIGUEZ, M.S; SANTANA, L.F; GALVÃO, I.M. **Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva.** Rev Med (São Paulo). Jul.-set.; v. 96, n. 3, p. 187-92, 2017.

ROXA, G. N. *et al.* **Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com avc isquêmico submetidos a terapia trombolítica: Uma Revisão Integrativa.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.1, p.7341-7351, Jan. 2021.

SCHUBART, C. *et al.* **Cannabidiol as a potential treatment for psychosis.** European Neuropsychopharmacology, v. 24, n. 1, p.51-64, 2014.

SHOHET, A. *et al.* **Effect of medical Cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease.** European journal of pain, v. 21, n. 3, p. 486–493, Mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.942>

SILVA, F. M. S.; DE OLIVEIRA, E. M. F. **Comparação dos métodos de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para o diagnóstico de acidente vascular encefálico.** Revista Enfermagem Contemporânea, Salvador, Brasil, v. 6, n. 1, p. 81-89, 2017. DOI: 10.17267/2317-3378rec.v6i1.1258.

SILVA, R. C. S.; CARMO, M. S. **Acidente Vascular Cerebral: Fisiopatologia e o papel da atenção primária a saúde.** Revista De Estudos Multidisciplinares UNDB, v. 3, n. 3, 2023. Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/170>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE AVC (SBAVC). **Acidente Vascular Cerebral. O que é o AVC ?.** Disponível em: <https://avc.org.br/pacientes/acidente-vascular-cerebral/>. Acesso em: 04 nov. 2024.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Integrative Review: What Is It? How to Do It?** Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010.

STELT, M. D; MARZO, V. **Cannabinoid Receptors and Their Role in Neuroprotection.** Nmm, v. 7, n. 1-2, p.037-050, 2005.

TAGLIAFERRO, P *et al.* **Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55212-2.** Brain Research, v. 1085, n. 1, p.163-176, 2006.

TAMBARA, E. M.. **Diretrizes para atendimento pré-hospitalar no acidente vascular encefálico.** In: Cavalcante IL, Cantinho FAF, Assad AR, rganizadores. Medicina perioperatória. Rio de Janeiro: SAERJ; 2006. p. 77-83.

TRINDADE, A. L. R. *et al.* **Canabinoides para tratamento de epilepsia em crianças.** Unit Universidade Tiradentes, p.1-2, 9-12 de maio de 2017. Disponível em: <https://eventos.set.edu.br/index.php/cie/article/download/6115/2125>.

ULLMANN, C. A. *et al.* **Manejo do avc hemorrágico: opções de tratamento e cuidados.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 7, p. 3011–3017, 2024. Doi: <https://doi.org/10.36557/26748169.2024v6n7p3011-3017>.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. [dissertação].** Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.

ZILLI, F., LIMA, C. B. A. DE, & KOHLER, M. C. **Neuroplasticidade na reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico.** Revista De Terapia Ocupacional Da Universidade De São Paulo, 25(3), 317-322. 2014.

ZUARDI, A W. **Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 30, n. 3, p.271-280, 2008.

ZUARDI, A W. **Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 30, n. 3, p.271-280, 2008.

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) NOS MUNICÍPIOS DE CRATO, JUAZEIRO DO NORTE E BARBALHA: PERÍODO DE 2021 A 2023

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Adrielen Vieira Santos²;

<https://orcid.org/0009-0005-6470-2655>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Camila Bezerra Nobre⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Dayana Gonçalves Maciel Gomes⁶;

<http://lattes.cnpq.br/2598917829437754>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gabriela Mendes do Nascimento⁹;

<http://lattes.cnpq.br/5449716191534728>

Iarny Silvestre De Alencar¹⁰;

Iasminy Macedo¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Júlio César Silva^{*12};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹³;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Livia Pereira Ferreira¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-7822-9855>

Luís Henrique Leandro Soares¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/5943652008925796>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Matheus Alexandre Bezerra Diassis¹⁷;

<https://orcid.org/0009-0009-7371-2504>

Raul Felipe Oliveira Vêras¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Sara Gonçalves Vieira¹⁹;

<http://lattes.cnpq.br/3996232971684357>

Vinicius Bezerra De Freitas Pereira²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²¹.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) figura entre as principais causas de hospitalizações e óbitos no Brasil, evidenciando a sua importância como questão de saúde pública. A maioria dos sobreviventes de um AVC continua com alguma sequela, seja ela de ordem física ou cognitiva, relacionadas principalmente com a comunicação, funções mentais, sensibilidade ou emoções. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVC representa a principal causa de incapacidade no Brasil, com uma taxa anual de 108 casos para cada 100 mil pessoas. Este trabalho tem como objetivo analisar a taxa de mortes causadas por AVC nas cidades de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha no período de 2021 a 2023. A abordagem adotada será uma pesquisa epidemiológica, descritiva e retrospectiva, empregando informações secundárias sobre a mortalidade por AVC nessas cidades. A expectativa é reconhecer padrões de tempo e disparidades entre as áreas, auxiliando no planejamento de políticas de saúde voltadas para a prevenção e diminuição da mortalidade por AVC na área. Objetivo Geral: Avaliar a taxa de mortalidade por AVC nos municípios de Crato, Juazeiro do norte e Barbalha no período de 2021 a 2023.

PALAVRAS-CHAVE: O Acidente Vascular Cerebral (AVC). Pesquisa epidemiológica. Mortalidade por AVC.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF STROKE IN THE MUNICIPALITIES OF CRATO, JUAZEIRO DO NORTE, AND BARBALHA: PERIOD FROM 2021 TO 2023

ABSTRACT: Stroke is among the leading causes of hospitalizations and deaths in Brazil, highlighting its significance as a public health issue. Most stroke survivors are left with some form of physical or cognitive impairment, mainly affecting communication, mental functions, sensitivity, or emotions. According to the World Health Organization (WHO), stroke is the leading cause of disability in Brazil, with an annual rate of 108 cases per 100,000 people. This study aims to analyze the mortality rate caused by stroke in the cities of Crato, Juazeiro do Norte, and Barbalha during the period from 2021 to 2023. The approach adopted will be an epidemiological, descriptive, and retrospective study, using secondary data on stroke mortality in these municipalities. The expectation is to identify temporal patterns and disparities between the areas, supporting the planning of health policies aimed at preventing and reducing stroke-related mortality in the region. General Objective: To evaluate the stroke mortality rate in the municipalities of Crato, Juazeiro do Norte, and Barbalha from 2021 to 2023.

KEY-WORDS: Stroke. Epidemiological research. Stroke mortality.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) representa um dos principais motivadores de mortalidade e morbidade no Brasil, e na região do Cariri, no interior do Ceará, especificamente nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha, apresentam um perfil epidemiológico que demonstra a importância de entender a evolução dos índices de óbito por AVC (Mamede *et al.*, 2019).

Esta condição causa problemas no fluxo sanguíneo cerebral e pode acarretar graves sequelas e óbitos, principalmente em populações mais vulneráveis, relacionadas ao envelhecimento populacional, sedentarismo e hipertensão arterial, que são fatores de risco que prevalecem no Brasil e no mundo (Mamede *et al.*, 2019).

Dados nacionais indicam que houve uma progressiva redução nas taxas de óbitos por AVC no Brasil, especialmente em locais que em que os programas de saúde pública como o “Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis” com foco em prevenção e tratamento precoce contra essa patologia são realizados (Brasil, 2024).

A análise das taxas de mortalidade por AVC nesses três municípios possibilita compreender de forma mais eficaz os impactos das políticas de saúde, de infraestrutura hospitalar e dos esforços de prevenção no controle dessa enfermidade.

Dentro desse contexto delimita-se a seguinte pergunta de pesquisa: qual a taxa de morte causada por Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha nos últimos anos, identificando fatores correlacionados e o efeito de políticas públicas na diminuição desses índices?

REFERENCIAL TEÓRICO

AVC

Definição

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) ocorre quando os vasos que transportam sangue ao cérebro entopem ou são rompidos, causando uma paralisia da área cerebral que ficou com essa ausência sanguínea. É uma patologia que incide mais em homens e é uma das maiores causas de mortes, incapacitação e internações no mundo todo (Mamede *et al.*, 2019).

Dessa forma, entende-se que quanto mais rápido ocorrer o diagnóstico e o tratamento do AVC, maior será a chance de recuperação completa do paciente. Assim, é de extrema relevância o aumento da atenção aos sinais e sintomas e o fomento a procura do médico imediatamente em casos de suspeita de AVC.

Em todo o mundo, o AVC está em segundo lugar como a principal causa de morte, com cerca de 5,7 milhões de casos por ano, isso é aproximadamente 10% de todos os óbitos mundiais. O Brasil registrou entre janeiro de 2019 e dezembro de 2023 um total de cerca de 859.991 internações por AVC. Dessas, aproximadamente 240.131 ocorrências foram no Nordeste, representando um total de 27,92% (Pinheiro *et al.*, 2024,).

Tipos

Existem 2 principais tipos de AVC mais comuns, sendo eles:

-Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI), de ocorrência mais comum, acontece quando existe uma obstrução de uma artéria, bloqueando a passagem de oxigênio para as células do cérebro, que morrem devido a essa carencia de oxigenio (ROXA *et al.*, 2021)

O AVCI é dividido ainda em 4 subgrupos, que possuem diversas causas, são eles:

-AVCI aterotrombótico: causado por doença que gera a formação de placas no vasos sanguíneos maiores (aterosclerose), podendo provocar a obstrução do vaso ou a formação de êmbolos.

-AVCI cardioembólico: acontece quando o êmbolo que causa o derrame partiu do coração.

-AVCI de outra etiologia: mais comum em pessoas jovens e possui sua causa podendo estar relacionada a distúrbios de coagulação no sangue.

-AVCI criptogênico: é aquele que não possui a causa definida do AVCI, mesmo depois do trabalho de investigação detalhada pela equipe médica (Roxa *et al.*, 2021).

-Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH), ocorre quando surge um rompimento de um vaso cerebral, causando hemorragia, é um dos casos mais fatais dessa patologia. Esta hemorragia pode ocorrer no interior do tecido cerebral ou na superfície localizada entre o cérebro e a meninge, representam cerca de 10% dos casos de AVC (Roxa *et al.*, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico do AVC evoluiu muito durante os últimos anos, pois com o advento de novas tecnologias foi-se possível por meio de exames de imagem observar a área do cérebro afetada e o tipo de derrame cerebral, auxiliando no melhor tratamento possível para os pacientes (Cardoso, *et al.*, 2018).

A tomografia computadorizada (TC) é utilizada como o principal método diagnóstico de imagem para definir o melhor tratamento do AVC. A TC é utilizada principalmente nos casos de AVC isquêmico agudo, pois possuem elevada precisão na localização dessa patologia no cérebro (Rolim; Martins, 2012).

Existe ainda o diagnóstico clínico que é realizado pela verificação dos sinais vitais, como a pressão arterial, temperatura corporal, nível de glicemia. É de suma importância também a determinação do horário de início dos sintomas por meio de perguntas ao paciente ou o acompanhante (Brasil, 2023).

Tratamento

- AVC I:

O indivíduo com suspeita de AVC agudo deve ser direcionado, de preferência, para um hospital qualificado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral, que disponha de recursos adequados para o tratamento apropriado de um AVC (Brasil, 2023)

A trombectomia mecânica é um método de remoção endovascular de um coágulo que está obstruindo uma artéria cerebral, realizado durante uma angiografia com a utilização de cateteres para direcionar um dispositivo até o vaso que está bloqueando a artéria cerebral (Brasil, 2023).

Existem duas categorias de dispositivos: um *stent* autoexpansível removível (*stent-retriever*), que se incorpora ao trombo e, posteriormente, é removido para remover o trombo

da circulação; e um sistema de aspiração que suga o trombo e desbloqueia a artéria (Brasil, 2023)

A trombólise é uma abordagem recomendada para o AVCI agudo, que consiste na utilização de fármacos trombolíticos para a quebra do coágulo, tais como: alteplase, estreptoquinase e tenecteplase (Brasil, 2023)

- AVCH:

O principal objetivo do tratamento do Acidente Vascular Cerebral (AVC) hemorrágico é estabilizar o paciente, regular a pressão intracraniana e evitar novas hemorragias. A estratégia inicial engloba ações de suporte, tais como a manutenção da estabilidade das vias respiratórias, o controle da pressão arterial e a correção de coagulopatias, se houver. A gestão da hipertensão é crucial, já que níveis elevados de pressão arterial podem elevar a probabilidade de crescimento do hematoma. Em certas situações, são administrados medicamentos que diminuem a pressão intracraniana (Guimarães; Pereira, 2017).

Em alguns pacientes, pode ser necessária uma intervenção cirúrgica para remover o hematoma e aliviar a pressão intracraniana, particularmente em casos de hemorragia cerebelar ou em circunstâncias onde ocorre um declínio neurológico progressivo. É possível indicar procedimentos minimamente invasivos, como a drenagem ventricular externa, em situações de hidrocefalia associada. É crucial receber um tratamento intensivo e especializado em uma unidade de terapia intensiva neurológica para acompanhar e gerir complicações (Guimarães; Pereira, 2017).

Prognóstico

O desfecho para pacientes que sofreram um Acidente Vascular Cerebral (AVC) é influenciado por vários elementos, como o tipo de AVC, a idade do paciente, a existência de comorbidades e a rapidez do cuidado médico. Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de pequenos vasos geralmente apresentam um prognóstico mais favorável, enquanto aqueles com mecanismos cardioembólicos ou diabetes mellitus costumam ter resultados mais adversos, de acordo com a escala modificada de Rankin, que avalia o nível de incapacidade funcional após o AVC (Hillig Schmidt *et al.*, 2019).

No Brasil, a escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) é frequentemente usada para avaliar o estado clínico e o prognóstico inicial, onde pontuações mais baixas estão ligadas a uma recuperação mais ágil e a uma menor demanda por reabilitação intensiva. Em relação aos casos de AVC hemorrágico, o prognóstico costuma ser mais severo, com elevadas taxas de mortalidade e sequelas permanentes, particularmente em pacientes com sangramento intracraniano abundante (Carrijo Fernandes, *et al.* 2021).

METODOLOGIA

O propósito deste estudo é examinar as taxas de mortes causadas por Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha nos últimos três anos, identificando fatores correlacionados e o efeito de políticas públicas na diminuição desses índices. Assim, será realizado um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, empregando informações secundárias.

Fontes de Dados

As informações foram coletadas do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, acessado através da plataforma DATASUS, bem como de trabalhos científicos disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

Foi realizado o levantamento de informações sobre mortes causadas por AVC entre 2020 e 2023 nos três municípios, levando em conta dados como idade, gênero, fatores de risco e causas relacionadas ao óbito, conforme fornecidos pelos sistemas de informação.

População e Amostra

O estudo abrangeu todos os óbitos causados por AVC em indivíduos residentes nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha. O intervalo de tempo possibilitará a análise da progressão dos índices durante os últimos três anos. Não foram utilizados critérios de exclusão, já que a pesquisa teve como objetivo a totalidade das mortes por AVC registradas na área.

Variáveis de Estudo

As variáveis examinadas abrangeram informações demográficas (idade, gênero), o tipo de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico), bem como fatores de risco conhecidos, como hipertensão, diabetes e antecedentes de doenças cardiovasculares. Também foram levadas em conta variáveis contextuais, tais como o ano do falecimento e as particularidades do atendimento hospitalar, para avaliar alterações ao longo do tempo.

Análise de Dados

As informações foram examinadas através de estatísticas descritivas para determinar as taxas de mortalidade por AVC e determinar a distribuição dos óbitos de acordo com as variáveis em análise. A população de cada cidade será responsável por ajustar as taxas específicas por idade e sexo, com base nos dados demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Aspectos Éticos

Esta pesquisa fará uso de informações secundárias de domínio público e seguirá as diretrizes éticas para estudos envolvendo seres humanos, dessa forma não será necessário a aprovação pelo Comitê de Ética, de acordo com a resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os dados foram processados anonimamente e agregados, garantindo a privacidade das pessoas.

RESULTADOS

Entre os anos de 2021 e 2023, foram analisados os óbitos por Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha, a partir de dados obtidos do DATASUS por meio da plataforma Tabnet. Os resultados fornecem uma visão abrangente sobre a magnitude do problema e permitem compreender a dinâmica epidemiológica da doença nesses três municípios do interior do estado do Ceará. Ao longo do período de estudo, foi registrado um total de 283 óbitos por AVC, correspondendo a cerca de 61,8% dos casos em Juazeiro do Norte, aproximadamente 27,2% no Crato e 11% em Barbalha. Juazeiro do Norte apresentou o maior número de casos, com 175 óbitos (52 em 2021, 56 em 2022 e 67 em 2023), seguido pelo Crato, com 77 óbitos (28 em 2021, 24 em 2022 e 25 em 2023), e por último, Barbalha, com 31 óbitos (8 em 2021, 12 em 2022 e 11 em 2023). Essa distribuição reflete diferenças significativas na carga de mortalidade entre os municípios analisados.

Tabela 1: Número de óbitos

NÚMERO DE ÓBITOS	CRATO	JUAZEIRO DO NORTE	BARBALHA	TOTAL
2021	28	52	8	88
2022	24	56	12	92
2023	25	67	11	103

Fonte: Ministério da Saúde. Elaborado pelo Autor

No que diz respeito à caracterização dos pacientes que foram a óbito por AVC, observa-se que a maior parte das mortes ocorreu em indivíduos idosos, com idade igual ou superior a 70 anos, em todos os três municípios. Em Juazeiro do Norte, 50,9% dos óbitos foram registrados na faixa etária de 80 anos ou mais, enquanto no Crato e em Barbalha, essa faixa etária representou 52% e 58,3% dos óbitos, respectivamente. Considerando a distribuição proporcional de óbitos por município, esses valores indicam que aproximadamente 31,4% do total de óbitos ocorreu em idosos com 80 anos ou mais em Juazeiro do Norte, 14,1% no Crato e 6,4% em Barbalha. Indivíduos com idade entre 70 e 79

anos também representaram uma parcela significativa, sendo 21,7% dos casos em Juazeiro do Norte, 28,6% no Crato e 25% em Barbalha, o que equivale a 13,4%, 7,8% e 2,8% do total de óbitos em cada município, respectivamente. Esse perfil etário evidencia a maior vulnerabilidade da população idosa aos eventos cerebrovasculares, possivelmente devido à presença de comorbidades associadas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias, que são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de AVC.

Tabela 2: Número de óbitos por faixa etária

ÓBITOS POR FAIXA ETÁRIA	0-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 ANOS OU MAIS	
CRATO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	10	13	2021
	0	0	0	0	0	1	0	1	1	5	7	9	2022
	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1	7	13	2023
JUAZEIRO DO NORTE	0	0	0	0	0	0	0	2	2	5	13	30	2021
	0	0	0	0	0	1	0	2	3	8	20	22	2022
	0	0	0	0	0	0	0	2	3	12	16	34	2023
BARBALHA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4	2021
	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	8	2022
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	7	2023

Fonte: Ministério da Saúde, SIM. Elaborado pelo Autor

A análise por sexo revelou um padrão variável entre os municípios. No Crato e em Barbalha, os óbitos foram mais frequentes em indivíduos do sexo masculino, enquanto em Juazeiro do Norte houve uma distribuição equitativa entre os sexos. Em Juazeiro do Norte, dos 175 óbitos registrados, 85 ocorreram em homens (48,6%) e 90 em mulheres (51,4%), representando aproximadamente 30% e 31,8% do total de óbitos, respectivamente. Por outro lado, no Crato, dos 77 óbitos, 47 ocorreram em homens (61%) e 30 em mulheres (39%), representando aproximadamente 16,6% e 10,6% do total de óbitos, respectivamente. Em Barbalha, dos 31 óbitos, 16 foram do sexo masculino (51,6%) e 15 do sexo feminino (48,4%), o que equivale a 5,7% e 5,3% do total de óbitos, respectivamente. Essa predominância do sexo masculino em dois dos três municípios sugere que fatores relacionados a hábitos de vida, como tabagismo e consumo de álcool, além de condições de saúde preexistentes, podem influenciar de forma significativa nos desfechos fatais por AVC.

Tabela 3: Número de óbitos de acordo com o sexo

ÓBITOS DE ACORDO COM O SEXO	CRATO	JUAZEIRO DO NORTE	BARBALHA
MASCULINO	47	85	16
FEMININO	30	90	15
TOTAL	77	175	31

Fonte: Ministério da Saúde, SIM. Elaborado pelo Autor

Os óbitos por faixa etária e sexo mostraram padrões distintos nos três municípios. Em Juazeiro do Norte, em 2023, a maioria dos óbitos masculinos ocorreu em idosos com 80 anos ou mais (13 casos), seguidos por aqueles na faixa de 60 a 69 anos (8 casos). Entre as mulheres, a maior incidência também foi em 80 anos ou mais (21 óbitos), seguidos por 70 a 79 anos (9 óbitos). No Crato, no mesmo ano, os óbitos masculinos se concentraram na faixa de 80 anos ou mais (8 óbitos) e 70 a 79 anos (6 óbitos), enquanto entre as mulheres, 80 anos ou mais (5 óbitos) foi a faixa predominante. Em Barbalha, em 2023, os homens tiveram maior incidência na faixa de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais (3 óbitos cada), enquanto entre as mulheres, a faixa de 80 anos ou mais foi predominante (4 óbitos).

Quanto ao tipo de AVC que levou os pacientes a óbito, o AVC hemorrágico foi amplamente predominante em todos os municípios e nos três anos analisados. Em Juazeiro do Norte, 167 dos 175 óbitos foram atribuídos ao AVC hemorrágico, representando 95,4% do total, enquanto o AVC isquêmico foi responsável por apenas 4,6% dos casos. Considerando o total de óbitos registrados, isso equivale a 59% e 2,8% do total de óbitos, respectivamente. No Crato, essa proporção foi de 92,2% para o AVC hemorrágico e 7,8% para o isquêmico, com 71 e 6 óbitos, respectivamente, correspondendo a 25,1% e 2,1% do total de óbitos. Em Barbalha, a predominância do AVC hemorrágico foi menor, mas ainda significativa, correspondendo a 80,6% dos casos (25 óbitos), enquanto o AVC isquêmico foi responsável por 19,4% (6 óbitos), o que equivale a 8,8% e 2,1% do total de óbitos. Esses dados reforçam a gravidade e o impacto do AVC hemorrágico na mortalidade, destacando a necessidade de intervenções direcionadas para esse tipo específico de evento cerebrovascular.

Tabela 4: Número de óbitos de acordo com o tipo de AVC

TIPO DE AVC QUE LEVOU AO ÓBITO	ISQUÊMICO	HEMORRÁGICO	PERÍODO
CRATO	1 ÓBITO	27 ÓBITOS	2021
	2 ÓBITOS	22 ÓBITOS	2022
	1 ÓBITO	24 ÓBITOS	2023
JUAZEIRO DO NORTE	2 ÓBITOS	50 ÓBITOS	2021
	1 ÓBITO	55 ÓBITOS	2022
	5 ÓBITOS	62 ÓBITOS	2023
BARBALHA	1 ÓBITO	7 ÓBITOS	2021
	0 ÓBITOS	12 ÓBITOS	2022
	1 ÓBITO	10 ÓBITOS	2023

Fonte: Ministério da Saúde. Elaborado pelo Autor

Esses dados destacam a gravidade e o impacto do AVC hemorrágico na mortalidade da população estudada, indicando a necessidade de políticas públicas voltadas à prevenção e manejo dos fatores de risco associados a esse tipo específico de AVC. Além disso, é fundamental ampliar o acesso a cuidados de emergência e melhorar a estruturação da rede de saúde para o tratamento precoce e eficaz dos casos de AVC, uma vez que a rapidez no atendimento é um fator determinante na redução da mortalidade e das sequelas.

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo reforçam a relevância do AVC como um problema de saúde pública, sobretudo em regiões onde há desigualdades no acesso à saúde. A alta mortalidade em Juazeiro do Norte sugere um maior impacto da doença na população local, o que pode estar associado a fatores demográficos e à infraestrutura disponível para o atendimento de emergência. A concentração de óbitos em idosos corrobora com a literatura existente, que aponta o envelhecimento populacional como um fator determinante para o aumento da incidência de eventos cerebrovasculares. A vulnerabilidade desse grupo demanda estratégias específicas para monitoramento de fatores de risco e aprimoramento do atendimento pré-hospitalar.

A análise da distribuição por sexo revelou padrões distintos entre os municípios estudados. Enquanto Juazeiro do Norte apresentou um equilíbrio entre os óbitos masculinos e femininos, Crato e Barbalha evidenciaram uma maior mortalidade entre os homens. Essa diferença pode estar associada a estilos de vida, hábitos comportamentais e menor adesão ao tratamento preventivo por parte da população masculina. Estudos demonstram que os

homens tendem a procurar menos os serviços de saúde, além de apresentarem maiores taxas de fatores de risco modificáveis, como hipertensão arterial não controlada, tabagismo e consumo excessivo de álcool (Gomes *et al.*, 2007).

A predominância do AVC hemorrágico nos três municípios é um dado alarmante e sugere que o controle da hipertensão arterial, principal fator de risco associado a esse tipo de AVC, pode estar sendo ineficiente. Isso ressalta a necessidade de campanhas educativas para sensibilizar a população sobre a importância da adesão ao tratamento medicamentoso e mudanças no estilo de vida. Além disso, a estruturação adequada das redes de atenção primária pode contribuir significativamente para o diagnóstico e controle precoce da pressão arterial, minimizando o risco de complicações fatais (Sociedade brasileira de cardiologia, 2024).

As discrepâncias nos números de óbitos entre os municípios podem refletir diferenças no acesso a serviços especializados e na qualidade do atendimento emergencial. A capacidade de resposta do sistema de saúde, incluindo o tempo de encaminhamento para unidades de referência e a disponibilidade de suporte intensivo, é crucial para a redução da mortalidade por AVC (Cardoso *et al.* 2011). Municípios com infraestrutura hospitalar menos desenvolvida podem apresentar maior letalidade devido ao atraso no tratamento adequado, evidenciando a importância de investimentos na qualificação dos serviços de urgência.

Considerando esses fatores, é essencial que as políticas públicas priorizem a prevenção e o controle dos fatores de risco do AVC, especialmente entre os grupos mais vulneráveis. Programas de monitoramento da pressão arterial, incentivo à atividade física e orientação nutricional são estratégias eficazes para reduzir a incidência da doença (Nepomuceno *et al.* 2015). Além disso, a capacitação das equipes de saúde para o reconhecimento precoce dos sinais de AVC pode otimizar a assistência e reduzir complicações associadas ao evento cerebrovascular.

Dessa forma, os resultados deste estudo indicam a necessidade de intervenções coordenadas para mitigar o impacto do AVC nos municípios analisados. Medidas como o fortalecimento da atenção primária, a expansão de campanhas de conscientização e a melhoria na estrutura hospitalar podem contribuir significativamente para a redução da mortalidade e para a melhoria da qualidade de vida da população afetada. A implementação de estratégias integradas, que combinem prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, é fundamental para enfrentar o desafio imposto pelo AVC no contexto da saúde pública regional.

CONCLUSÃO

A análise epidemiológica do Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha entre os anos de 2021 e 2023 demonstrou a significativa carga da doença sobre essas populações, com Juazeiro do Norte apresentando os

maiores índices de mortalidade. O estudo permitiu quantificar o número de óbitos por AVC, caracterizar os pacientes acometidos e identificar a predominância do AVC hemorrágico como a principal causa de morte nos três municípios.

Os achados evidenciaram que a maior parte dos óbitos ocorreu entre idosos, especialmente aqueles com 70 anos ou mais, demonstrando a necessidade de intensificação de ações preventivas e de monitoramento da saúde dessa população. Além disso, verificou-se que os homens foram mais afetados em Crato e Barbalha, enquanto em Juazeiro do Norte a distribuição entre os sexos foi equilibrada, sugerindo a necessidade de abordagens personalizadas conforme o perfil populacional de cada município.

A alta prevalência do AVC hemorrágico ressalta a importância de estratégias voltadas para o controle rigoroso da hipertensão arterial, fator de risco majoritário para esse tipo de evento. Programas de atenção primária que priorizem o diagnóstico precoce, a adesão ao tratamento medicamentoso e a promoção de hábitos de vida saudáveis podem desempenhar um papel essencial na redução dos índices de mortalidade.

Além disso, as diferenças entre os municípios indicam a necessidade de investimentos na estruturação e capacitação dos serviços de urgência e emergência, garantindo um atendimento mais ágil e eficaz para pacientes acometidos por AVC. A implementação de centros especializados e a melhoria no fluxo de atendimento podem reduzir o tempo de resposta e melhorar os desfechos clínicos.

Portanto, este estudo reforça a necessidade de políticas públicas voltadas para a prevenção e o manejo adequado do AVC, bem como o aprimoramento dos serviços de saúde para garantir um atendimento eficaz e reduzir as taxas de mortalidade. O fortalecimento da vigilância epidemiológica, associado a ações intersetoriais de promoção da saúde, pode contribuir para a mitigação dos impactos do AVC na população dos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha.

REFERÊNCIAS

BOTELHO, Thyago de Sousa; MACHADO NETO, Célio Diniz; ARAÚJO, Felipe Longo Correia de; ASSIS, Samara Campos de. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. *Volume 16, Número 2*, João Pessoa, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. **Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 29, de 12 de dezembro de 2023**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.

BRASIL. Ministério da Saúde. Taxas de óbito por AVC e doenças cardíacas caem entre as mulheres, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>.

CARDOSO, António NL; MENESES, R. M. C. R. A tomografia computadorizada no diagnóstico

do AVC agudo. **1º Encontro das Tecnologias da Saúde do CHCB**, 2018.

CARDOSO, Luiz Tadeu Queiroz *et al.* “Retardo na transferência do pronto-socorro para a unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade.” *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol. 23, no. 2, 2011, pp. 223-228.

FERNANDES, Claudia Garcia Carrijo; FERREIRA, Danieli Damin; FURTADO, Débora Bianca da Rosa; HARTMANN, Júlia; WINCKLER, Jorge Luiz; MARTINS, Maria Isabel Morgan; MARRONE, Luiz Carlos Porcello. Independência funcional após acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em relação à fisiopatologia de acordo com TOAST. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 57, n. 1, p. 13-16, jan./fev./mar. 2021.

Gomes, R.; Nascimento, E. F.; Araújo, F. C. **Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 3, p. 565-574, 2007. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2007.v23n3/565-574/>.

GUIMARÃES, Victor De Oliveira Sousa; PEREIRA, Carlos Umberto. Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico em Adultos Jovens. **JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIURGIA**, v. 28, n. 1, p. 16-20, 8 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22290/jbnc.v28i1.1629>.

HILLIG SCHMIDT, Michelle *et al.* ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E DIFERENTES LIMITAÇÕES: UMA ANÁLISE INTERDISCIPLINAR. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 23, n. 2, 16 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v23i2.2019.6404>.

MAMED, Samira Nascimento *et al.* Perfil dos óbitos por acidente vascular cerebral não especificado após investigação de códigos garbage em 60 cidades do Brasil, 2017. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, suppl 3, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190013.supl.3>.

NEPOMUCENO, Rodrigo Miranda; DIAS COLA, Cláudio dos Santos. Principais fatores de risco para o acidente vascular encefálico e suas implicações fisiopatológicas. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 6, n. 2, p. 123-134, 2015.

PINHEIRO, Wendell Marconny; BERNARDES, Milton Junio Candido; FLOR, Camile Pereira; MACHADO, Caio Augusto Leite. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INTERNADOS POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO BRASIL NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 10, n. 9, p. 3201–3211, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i9.15753.

PRIMEIRO CONSENSO BRASILEIRO DO TRATAMENTO DA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 4, p. 972-980, dez. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2001000600026>.

ROLIM, Cristina Lúcia Rocha Cubas; MARTINS, Monica. O uso de tomografia computadorizada nas internações por Acidente Vascular Cerebral no Sistema Único de Saúde no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 1, p. 179-187, mar. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1415-790x2012000100016>.

ROXA, G. N.; AMORIM, A. R. V.; CALDAS, G. R. F.; FERREIRA, A. dos S. H.; RODRIGUES, F. E. de A.; GONÇALVES, M. O. S. S.; SANTANA, T. B.; SILVA, C. R. L. da. Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com AVC isquêmico submetidos a terapia trombolítica: uma revisão integrativa / Epidemiological profile of patients affected with ischemic stroke subject to thrombolytic therapy: an integrative review. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 7341–7351, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n1-496.

SILVA, A. C.; OLIVEIRA, C. A. Perfil dos óbitos por acidente vascular cerebral não especificado após investigação de códigos garbage em 60 cidades do Brasil, 2017. *SciELO Public Health*, 2019. Disponível em: <https://www.scielosp.org>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Hipertensão e Risco Cardiovascular: Associação Direta com os Valores Pressóricos**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 121, n. 7, set. 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/xzgBDbY7fWBhYjH9pGdPjQp/>.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DOS CIGARROS ELETRÔNICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva¹;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Ana Geórgia Amaro Alencar Bezerra Matos²;

<https://orcid.org/0000-0003-3478-1573>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Cris Maria Aureliano Marques Albuquerque⁶;

<https://orcid.org/0009-0007-7808-0476>

Damião Bruno de Medeiros⁷;

<http://lattes.cnpq.br/8795729254942016>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Givaldo De Alencar Lima Júnior⁹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Janês Inês de Brito¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/0681234870253573>

João Vitor Silva Urbano¹²;

<https://orcid.org/0009-0002-4179-0902>

Júlio César Silva^{*13};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Lavinia Maria Aquino Pereira¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2802311828273922>

Luís Henrique Leandro Soares¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/5943652008925796>

Maria Clara Alcantara de Freitas¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/9478394339702750>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-0022-7684>

Raimundo Luiz Silva Pereira²⁰;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Raul Felipe Oliveira Véras²¹;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²²;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²³.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: Objetivo: analisar a correlação entre a utilização do cigarro eletrônico e o desenvolvimento de distúrbios no sistema respiratório. *Metodologia:* efetuou-se uma revisão integrativa de literatura, durante os anos de 2024 e 2025, mediante buscas nas principais plataformas científicas nacionais e internacionais, com a utilização dos descritores “e-cig”, “adverse effects” e “respiratory system”, escolhidos em concordância ao MeSH (Medical Subject Headings) e associados ao operador booleano “AND”. *Resultados e discussões:* por intermédio desses descritores, foram localizados 75 artigos, dos quais 7 foram selecionados para constituição da amostra final da revisão de literatura. Em virtude disso, evidenciou-se, pela análise das fontes revisadas, que cigarros eletrônicos estão relacionados a disfunções na barreira epitelial, a efeitos citotóxicos e inflamatórios sistêmicos e a maior suscetibilidade à ação patogênica. *Conclusão:* diante disto, o uso desses sistemas eletrônicos é nocivo à saúde humana. O estudo evidenciou distúrbios relevantes na atividade sistêmica, tecidual e citológica das vias aéreas e dos órgãos relacionados à respiração, associados ao uso

crônico do cigarro eletrônico, qualquer seja o teor de sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Cigarro eletrônico. Sistema respiratório. Efeitos adversos.

RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS ASSOCIATED WITH THE USE OF ELECTRONIC CIGARETTES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Objective: to analyze the correlation between the use of electronic cigarettes and the development of respiratory system disorders. *Methodology:* An integrative literature review was conducted during the years 2024 and 2025, through searches in major national and international scientific platforms, using the descriptors “e-cig,” “adverse effects,” and “respiratory system,” selected according to MeSH (Medical Subject Headings) and combined with the Boolean operator “AND”. *Results and Discussions:* Through the use of these descriptors, 75 articles were identified, of which 7 were selected to constitute the final sample of the literature review. Consequently, the analysis of the reviewed sources revealed that electronic cigarettes are associated with dysfunctions in the epithelial barrier, systemic cytotoxic and inflammatory effects, and increased susceptibility to pathogenic action. *Conclusion:* Therefore, the use of these electronic systems is harmful to human health. The study highlighted significant disorders in the systemic, tissue, and cytological activity of the airways and respiratory organs related to chronic electronic cigarette use, regardless of the level of consumption.

KEY-WORDS: Electronic cigarette. Respiratory system. Adverse effects.

INTRODUÇÃO

Os cigarros eletrônicos são produtos fumígenos pertencentes à classe de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs). Na década de 2000, a introdução desses dispositivos na mecânica internacional reorganizou o mercado de nicotina, ao ampliar seu acesso em níveis globais e popularizar seu uso em diversa faixa etária. Esses produtos repercutem, conquanto, ainda hoje na dinâmica social, uma vez que são a principal modalidade de consumo de nicotina entre a população juvenil (World Health Organization, 2023).

O funcionamento básico de um e-cigarro está associado à integração de quatro principais componentes: uma bateria, um sensor, um vaporizador e um cartucho (refil). Um circuito fechado conecta os três primeiros componentes, que, por sua vez, serão responsáveis pelo aquecimento e queima do líquido do refil. Usualmente, os refis são misturas de propilenoglicol, glicerina vegetal, flavorizantes e nicotina. A liberação das substâncias presentes no cartucho está associada à formação do aerossol, o qual é inalado pelo usuário, e pode variar entre diversos compostos ativos (U.S. Department of Health and Human Services, 2019).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) prevê, pela RDC 46/2009, a proibição da comercialização, da importação e da propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar. Não obstante, ainda vetado isso, o uso pessoal dos e-cigarretes é permitido, sob circunstâncias semelhantes à utilização do cigarro tradicional (CT) - mesmo que iterada a inexistência de arcabouço científico que comprove a eficiência, a eficácia ou a segurança de sua utilização e manuseamento (Brasil, 2009).

A princípio, os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina fornecem uma alternativa relativamente menos danosa que o cigarro convencional. A ausência de tabaco e outros componentes comuns ao CT, bem como a presença de flavorizantes que suavizam o amargor da nicotina, induziu a popularização desses dispositivos - sobretudo entre os usuários dos CTs. Dessa forma, se por um lado têm-se a reiteração dos malefícios do tabagismo pelas propagandas antifumo, por outro têm-se a incitação ao fumo pelas empresas de e-cigarros (Brasil, 2016).

Assim, a forma de mercado desses aparelhos baseia-se na suavização do vício e na venda desassociada ao tabagismo tradicional, reforçada pela ideia de que apresentam riscos ínfimos à saúde. Todavia, substâncias agregadas aos aerossóis compactuam para questionamentos acerca da potencialidade tóxica que o uso desses dispositivos representa ao corpo humano. Prova disso é o desenvolvimento da E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury (EVALI), uma condição respiratória aguda ou subaguda vinculada ao acetato de vitamina E presente em e-cigarros de THC (Jonas, 2022; Ratajczak et al., 2018).

Diante do exposto, faz-se substancial a conscientização popular no que tange aos malefícios que os dispositivos eletrônicos para fumar apresentam à saúde do indivíduo, mediante a análise e sistematização das literaturas vigentes. Nesse sentido, este estudo busca realizar uma revisão integrativa de literatura, a fim de averiguar-se, de forma embasada, a correlação do uso dos cigarros eletrônicos com repercussões comuns ao sistema respiratório humano. Essas informações são de suma importância na identificação de prioridades e demandas dos serviços públicos, bem como na elaboração de políticas públicas focalizadas na redução da prevalência do tabagismo entre a população brasileira.

Outrossim, este projeto conjectura instigar o ideal crítico da população e diminuir a popularização social e a banalização de práticas nocivas à saúde, como é o caso do tabagismo. Por fim, busca-se fomentar o autocuidado e a conscientização dos indivíduos sobre a sua própria saúde e a daqueles que o circundam.

REFERENCIAL TEÓRICO

Surgimento e evolução do cigarro eletrônico

Os cigarros eletrônicos (CE) são dispositivos elétricos que proporcionam a liberação de nicotina em suspensão aérea, produto do superaquecimento da água e outras substâncias.

De modo geral, os CE não possuem uma aparência definida, em vez disso, variam em formato, cor, tamanho e composição do líquido interior (e-líquido) - conforme a evolução de seu uso e o aperfeiçoamento de seus sistemas e peças. Tais mudanças determinam, além da praticidade e dinamicidade, a geração a qual pertencem, popularmente referidas como primeira, segunda, terceira ou quarta geração (Hartmann, Begh, Aveyard, 2018; Wang et al., 2022).

A primeira geração, desenvolvida e patenteada em 2003, pelo farmacêutico chinês Hon Lik, apresentava-se extremamente semelhante em aparência ao cigarro de tabaco. Conquanto, dispunha em seu interior um sistema eletrônico que não proporcionava a combustão de composto, mas o seu superaquecimento. Além disso, o seu uso era único - no intuito de simular o manuseio e a sensação de um cigarro eletrônico (CT) - e deveria ser descartado assim que o e-líquido ou a bateria acabassem (Brasil, 2016).

O princípio do desenvolvimento desses eletrônicos não propunha a utilização recreativa ou indiscriminada, tampouco a popularização desses aparelhos por não-fumantes. Em vez disso, deveriam atuar como alternativa de escape ao CT, auxiliando os fumantes ou dependentes de nicotina no processo de abstinência. Dessa forma, ao considerar-se a alta dependência que a nicotina proporciona e a dificuldade dos usuários em cessar seu uso, o CE serviria como possibilidade prática e menos danosa a esses indivíduos (Knorst et al., 2014).

Conforme a disseminação de seu uso, tais dispositivos perpassaram mudanças em sua estrutura, que permitissem melhor controle e comodismo ao usuário. A segunda geração implementou a possibilidade de recarga das baterias e de substituição dos refis utilizados, aumentando o poder de escolha do indivíduo e prolongando o tempo de vida do aparelho. A terceira geração, por sua vez, permitiu a modificação da composição do refil, isto é, a customização do líquido presente no interior dos aparelhos. Por fim, a quarta e atual geração de cigarros eletrônicos expandiu-se em formatos, cores e tamanhos, na medida em que mesclou a praticidade de um sistema pequeno de vaporização com a liberdade de modificação da terceira geração (Hartmann, Begh, Aveyard, 2018; U.S. Department of Health and Human Services, 2019).

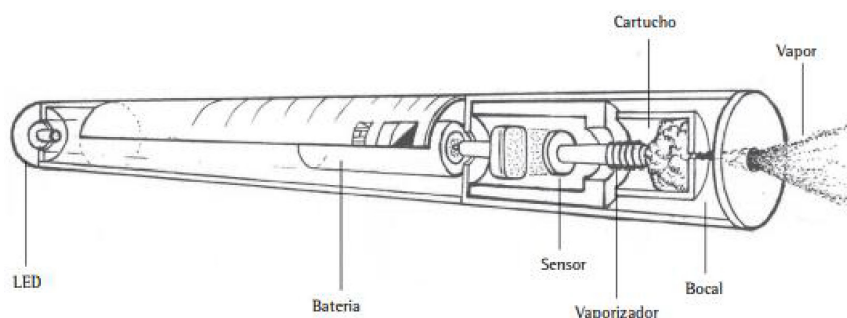
Apesar de sua proposta inicial de reduzir danos, os cigarros eletrônicos não estão livres de controvérsias e potenciais riscos à saúde. Embora emitam menos substâncias tóxicas que os cigarros tradicionais, a exposição a compostos como metais pesados, aldeídos e partículas ultrafinas ainda pode causar danos ao sistema respiratório. Somado a isso, a popularidade desses dispositivos no meio não fumante induz à sua recreatividade, bem como à dependência por nicotina, e pode agravar situações de saúde pública relacionadas ao tabagismo (Hamberger e Halpern-Felsher, 2020).

Componentes e mecanismo de aerossol

Os e-cigarros constituem-se de uma aparelhagem relativamente simples, agregadas em um circuito que pode ser aberto (desligado) ou fechado (ligado), a depender da interação do usuário com o dispositivo. Os elementos eletrônicos são dispostos em série, alimentados por uma corrente constante que é dissipada na fiação e permite seu funcionamento. Apesar de serem fulcrais para o desempenho básico desses dispositivos, existem outros componentes anexos que auxiliam tanto na dispersão de substâncias quanto no manuseio pelos usuários. (Brasil, 2014).

A anatomia básica da geração mais moderna - e mais popular - segue um padrão de fábrica, o qual apresenta-se por (1) um bocal; (2) um sensor; (3) um vaporizador, ou nebulizador; (4) um refil, ou cartucho; (5) uma bateria e (6) um LED (Fig. 1). O bocal é a única parte externa que entra em contato com a boca do usuário, sendo responsável pelo encaixe dos lábios, o qual permite melhor performance no ato de sucção, e pela condução do e-líquido diretamente à cavidade oral. A ação de inalar no bocal é o que determina o início e o fim do acionamento do circuito (U.S. Department of Health and Human Services, 2019).

Figura 1: Componentes do cigarro eletrônico. Fonte: Knorst et al.



Ainda, esse limiar é detectado pelo sensor, um aparelho sensível à movimentação do ar no interior do circuito, a fim de que, quando o ar for direcionado para fora do CE, esse detector seja automaticamente acionado. Após isso, o sensor envia informações ao vaporizador para iniciar o superaquecimento do líquido presente no refil. A vaporização dos componentes é imediata, os quais fluem pelo tubo do bocal à boca do usuário. Todo esse sistema é eletricamente irrigado por uma bateria recarregável, em geral localizada na base do dispositivo, onde também exibe uma entrada para carregamento externo. Por fim, o LED tem o papel de indicar ao utilizador que o sistema está sendo devidamente acionado (Knorst et al., 2014).

O superaquecimento utilizado pela resistência do nebulizador proporciona, na realidade, a transformação do e-líquido em um aerossol - suspensão de particular sólidas ou líquidas no meio aquoso. A maior parte da “fumaça” que deixa o cartucho constitui-se

de água em estado de vapor, o que viabiliza a dispersão e inalação dos componentes pelo usuário. Esse tipo de sistema não utiliza da combustão tradicional dos CT e é, portanto, livre de dióxido de carbono. Apesar disso, o vaporizador também pode promover alteração química das substâncias do cartucho, contribuindo para formação de novos compostos aerossolizados (Wang et al., 2022).

Indústria e mercado

O cigarro eletrônico foi primeiro introduzido no mercado chinês, no ano de 2004, patenteado pelo farmacêutico chinês Hon Lik como alternativa menos danosa à utilização do tabaco. Então, espalharam-se pelo mercado global ocidental - sobretudo países influentes no comércio mundial, como Estados Unidos e Reino Unido. Inicialmente, foram promovidos como ferramenta útil de cessação ao tabagismo tradicional, mesmo sem arcabouço suficiente para atestar sua segurança à saúde humana (Grana, Benowitz, Glantz, 2014).

Apesar de promovidos como alternativa de menor prejuízo, os CE estão profundamente conectados à indústria do tabaco tradicional. Até o ano de 2013, parte considerável das indústrias globais de tabaco já haviam se inserido nesse tipo de mercado. Isto é, grandes corporações de tabaco - a exemplo da British American Tobacco e da Altria - adquiriram ou desenvolveram marcas próprias de e-cigarros, a fim de beneficiarem-se dessa emergência mercantil. Assim, fez-se possível que diversificassem seus produtos e garantissem o interesse de consumidores desse mercado em transição. Dessa forma, os cigarros eletrônicos firmaram-se como parte substancial do mercado global de nicotina, mediante a adaptação dessas corporações às mudanças de preferência dos consumidores (Grana, Benowitz, Glantz, 2014; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2018).

A inovação tecnológica possui papel central no crescimento da indústria de cigarros eletrônicos. Empresas multinacionais investiram no desenvolvimento de dispositivos progressivamente mais sofisticados, criando novas gerações de aparelhos, com aparatos recarregáveis e com utilização de sais de nicotina, que melhoram a interação e a experiência do usuário. Além disso, estratégias de propaganda, especialmente em plataformas digitais, ampliaram o alcance desses produtos, ao fazerem uso de campanhas visuais e da variação de sabores e designs (McNeill et al., 2020).

O uso do marketing digital permitiu, ainda, à indústria eletrônica da nicotina ampliar seu apelo juvenil e consolidar-se na visão de consumo da população não-fumante. O design moderno e a diversificação de essências ajudam a construir uma percepção moral de que o vaping é uma prática socialmente aceitável - e até desejável. Isso implica a formação de modismos e a banalização de hábitos com prejuízos em potencial, ao desassociar a prática do tabagismo eletrônico do senso comum de danosidade (Brasil, 2016; Choi e Cordeiro, 2024).

Fisiologia respiratória e patologias associadas

O sistema respiratório humano compõe-se de uma série de órgãos e estruturas, cuja máxima é garantir a hematose sanguínea. O ar atmosférico é inicialmente inalado para as vias aéreas superiores, que incluem o nariz, a cavidade nasal e a faringe. Então, o ar perpassa a laringe e entra na traqueia, a qual bifurca-se nos brônquios principais, responsáveis por conduzir o ar aos pulmões. Dentro desses, os brônquios se ramificam em bronquíolos cada vez menores, culminando nos alvéolos, onde ocorre a troca gasosa. Essas estruturas são revestidas por epitélio respiratório e sustentadas por tecidos conjuntivos que fornecem suporte e flexibilidade necessários para a ventilação pulmonar (Silverthorn, 2017).

A ventilação pulmonar refere-se ao movimento de entrada e saída do ar dos pulmões para o meio externo, processo fundamental para a manutenção das concentrações adequadas de O₂ e CO₂ no sangue. Este processo é impulsionado por diferenças substanciais de pressão entre a o ambiente e os alvéolos pulmonares, geradas pela contração e pelo relaxamento dos músculos respiratórios, sobretudo o diafragma e os músculos intercostais. Durante a inspiração, o diafragma contrai-se e desce, promovendo o aumento do volume da cavidade torácica e a redução da pressão intrapulmonar, o que proporciona a entrada de ar. Na expiração, o diafragma relaxa, diminuindo o volume torácico e aumentando a pressão intrapulmonar, ação que expulsa o ar dos pulmões (Manço, 1998).

Nos alvéolos pulmonares, por sua vez, ocorre a hematose em si, processo pelo qual o oxigênio do ar inspirado difunde-se através da membrana alveolocapilar para o sangue, ao passo que o dióxido de carbono, produto do metabolismo celular, é transferido do sangue para os alvéolos para ser exalado. A eficiência dessa troca gasosa é facilitada pela grande área de superfície dos alvéolos e pela fina espessura da membrana intersticial, bem como somente é viabilizada se as pressões parciais de O₂ e CO₂ forem adequadas. Além disso, a presença de surfactante pulmonar, uma substância lipoproteica produzida pelas células alveolares tipo II, reduz a tensão superficial, que previne o colapso alveolar e mantém a estabilidade dos alvéolos durante os ciclos respiratórios (Guyton e Hall, 2017; Silverthorn, 2017).

A respiração é coordenada involuntariamente por mecanismos neurofisiológicos complexos, localizados no tronco encefálico - especificamente nos centros respiratórios do bulbo e da ponte. Esses centros controlam, além do ritmo, a profundidade da respiração em resposta às variações nos níveis de dióxido de carbono, oxigênio e pH no sangue arterial, constantes as quais são detectadas por quimiorreceptores periféricos e centrais. Quando há um aumento na concentração de dióxido de carbono ou uma diminuição no pH sanguíneo, os quimiorreceptores enviam sinais ao bulbo, estimulando um aumento na frequência respiratória para eliminar o excesso de CO₂ e restaurar o equilíbrio ácido-base. Além disso, mecanorreceptores localizados nos pulmões monitoram o grau de distensão pulmonar e auxiliam na regulação do ciclo respiratório, prevenindo a hiperinflação pulmonar. Essa interação complexa entre sensores periféricos e centrais assegura um controle preciso e

adaptativo da ventilação, conforme as demandas metabólicas do organismo (Lumb, 2017).

Diversas patologias podem afetar o sistema respiratório, comprometendo sua função e a troca gasosa. Uma das condições mais comuns é a asma brônquica, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, hiperresponsividade brônquica e obstrução reversível ao fluxo aéreo. É comum aos pacientes apresentarem episódios de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, especialmente durante a noite ou nas primeiras horas da manhã. Ainda, fatores desencadeantes incluem alérgenos, exercício físico, ar frio e estresse emocional (Moreira e Lopes, 2004).

Outra patologia significativa é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), um termo que engloba condições como a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. A DPOC é caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, sendo o tabagismo o principal fator de risco. À sintomatologia são frequentes a tosse crônica, a produção de escarro e a dispneia aos esforços. Complicações podem envolver insuficiência respiratória e cor pulmonale (Brasil, 2010).

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

O embasamento científico para produção do projeto foi pautado em estudos de caracteres diversos, com valor experimental e não-experimental, fator o qual caracteriza essa pesquisa uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL). Tal tipo de análise permite reunir evidências e resultados acerca de determinada temática - de forma ordenada e sistematizada - na finalidade de fornecer amplo entendimento e congruência de estudo. Ainda, possibilita abordagem concisa e diversificada, pautada na abordagem qualificado das apurações científicas (De Souza, et al. 2010; Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

Local e Período de Estudo

Assim, no que tange à pesquisa qualificada de artigos - a fim de maximizar a amplitude de busca - foram acessados periódicos digitais, a saber: Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS). Isso ocorreu no período de dezembro de 2024.

Crítérios de Elegibilidade da Amostra

Fizeram-se elegíveis artigos que cumpriam o seguinte critério: documentos disponíveis de forma integral nas plataformas digitais, na língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com

o tema relacionado intimamente à temática central do projeto, cujo intervalo de redação não ultrapasse os últimos cinco anos (2019-2024).

Critérios de Inclusão e Exclusão

Ainda, foram incluídos artigos de tipologia diversa, cuja abordagem temática incluía repercussões sistêmicas respiratórias associadas ao uso de cigarros eletrônicos. Além disso, foram excluídos artigos que constituíam revisão de literatura - qualquer seja seu tipo - ou relato de caso, ou que não se adequaram de forma satisfatória aos objetivos do projeto.

Procedimento de Coleta de Dados

Outrossim, a coleta de dados nas bibliotecas virtuais supracitadas ocorreu com a utilização dos descritores MeSH: “e-cig”, “adverse effects” e “respiratory system”, DeCS: “cigarro eletrônico”, “efeitos adversos” e “sistema respiratório” - combinados ao operador booleano “AND”. Após o cruzamento dos descritores, foram aplicados os critérios de elegibilidade nas amostras resultantes, e, aquelas que os cumpriram, foram filtradas para posterior análise de dados.

3.6 Análise dos Dados

A seguir, foi realizada a leitura integral dos artigos para a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. O campo amostral selecionado foi organizado em tabelas no Microsoft Excel para detalhamento dos resultados. A tabela contém: identificação do artigo; tipologia de estudo/formato de pesquisa; objetivo principal do estudo e resultados obtidos. Posteriormente, os resultados foram categorizados e discutidos para esclarecimento dos objetivos do estudo.

3.7 Aspectos Éticos

Por tratar-se de uma revisão integrativa de literatura, sem identificação dos participantes do estudo, a presente pesquisa obedece a legislação da Lei 510/16 do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP), e não necessita submissão para análise do CONEP.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da utilização dos descritores supracitados, obteve-se o resultado de 75 artigos advindos das bases de dados pré-definidas para a busca. Após o processo de seleção e análise da literatura vigente, associado à aplicação dos critérios de elegibilidade, fez-se necessária a exclusão de oito (8) artigos que constituíam revisão de literatura, três (3) que

não estavam disponíveis de forma virtual completa nos periódicos e quatro (4) que não se alinhavam à temática central ou possuísem metodologias enviesadas de pesquisa.

Foram selecionados, portanto, 7 artigos para a revisão integrativa. Tais documentos encontram-se dispostos na tabela subsequente, organizados categoricamente pelo autor e ano, pelo método utilizado, pelo objetivo do estudo e pelos resultados.

Autor Ano	Método utilizado	Objetivo do estudo	Resultados
Brose, L. S. et al., 2024	Estudo diagnóstico / Estudo etiológico	Avaliar a associação entre os sintomas respiratórios autorrelatados por jovens de 16 a 19 anos no Canadá, Inglaterra e Estados Unidos e o uso do cigarro eletrônico e do tabaco.	Jovens que utilizam cigarro eletrônico possuem maior probabilidade de relatar sintomas respiratórios, como tosse e falta de ar, se comparados a jovens que não o utilizam. Além disso, maior frequência de uso aparenta estar relacionada a efeitos mais significativos.
Dai & Khan, 2020	Estudo diagnóstico / Estudo observacional	Investigar a associação entre biomarcadores de toxicidade relacionados ao tabaco em diferentes formas de uso do cigarro eletrônico e o surgimento de sintomas respiratórios no intervalo de um ano.	Usuários de cigarro eletrônico apresentam maior prevalência de sintomas respiratórios se comparados àqueles que não o usam, com riscos mais significativos entre usuários de cigarros eletrônicos e tabaco combinados. Os biomarcadores de toxicidade foram significativamente mais altos nesse grupo, especialmente compostos como NNAL e compostos orgânicos voláteis.
Jabba, S. V. et al., 2020	Estudo epidemiológico	Avaliar os efeitos citotóxicos e metabólicos dos adutos químicos formados por aldeídos flavorizantes e solventes nos líquidos dos cigarros eletrônicos.	Os adutos químicos reprimiram a função mitocondrial, bem como a capacidade respiratória basal e a produção de ATP, além de aumentarem a mortalidade celular. Os adutos exibiram-se mais tóxicos que os aldeídos originais, implicando riscos adicionais associados à formação de novos compostos durante o uso de cigarros eletrônicos.
Lin, V. Y. et al., 2019	Estudo experimental	Investigar a possibilidade comprometimento do transporte de íons nas células epiteliais respiratórias pelo vapor dos cigarros eletrônicos e sua possível relação com disfunção de canais de cloro.	O vapor dos líquidos de cigarros eletrônicos reduziu de forma significativa o transporte de íons cloreto e sódio, sobretudo pela disfunção da CFTR. Tal disfunção foi dose-dependente e mostrou-se associada à produção de aldeídos reativos durante o processo de vaporização.

<p>Raduka, A. et al, 2023</p>	<p>Estudo laboratorial</p>	<p>Avaliar os efeitos dos componentes químicos dos cigarros eletrônicos na função de barreira epitelial das vias aéreas e determinar como essa exposição pode exacerbar a disfunção causada pelo vírus sincicial respiratório (RSV).</p>	<p>A exposição aos aerossóis de nicotina e sabores de cigarros eletrônicos causou restrição significativa da resistência elétrica transepitelial, demonstrando comprometimento da barreira do epitélio. Ainda, os sabores, como canela e mentol, agravaram a disfunção induzida pela nicotina. A exposição prévia aos aerossóis aumentou a suscetibilidade a infecções e intensificou danos à barreira epitelial.</p>
<p>Rowell, T. R. et al., 2020</p>	<p>Estudo laboratorial</p>	<p>Investigar as alterações no estado inflamatório e na função dos monócitos em usuários crônicos de cigarros eletrônicos, avaliando os efeitos locais e sistêmicos em comparação a controles saudáveis.</p>	<p>Usuários do cigarro eletrônico apresentaram redução nos níveis de proteínas imunomoduladoras nas vias aéreas, mas níveis elevados de citocinas inflamatórias no plasma. Após intervenção de duas semanas para reduzir o uso de cigarros eletrônicos, observou-se resposta inflamatória sistêmica já atenuada, mas alterações ainda expressivas nos níveis de citocinas.</p>
<p>Sayed, I. M. et al., 2021</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Explorar os efeitos dos líquidos aromatizados de cigarros eletrônicos nos níveis de cálcio citoplasmático em células epiteliais das vias aéreas e investigar os mecanismos celulares subjacentes.</p>	<p>Certos líquidos aromatizados elevaram os níveis citoplasmáticos de cálcio, por intermédio de mecanismos de curto e longo prazo, como a liberação de cálcio do retículo endoplasmático e a entrada de cálcio mediada por receptores. Tal disfunção no sinal de cálcio foi associada ao estresse celular e à inflamação crônica, apontando riscos adicionais em potencial desses líquidos.</p>

O uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento de sintomas respiratórios em jovens, incluindo falta de ar, tosse, dor no peito e chiado no peito. O uso de sais de nicotina, de líquidos com sabor frutado ou de misturas de múltiplos sabores, foram associados a maior probabilidade de incidência dos sintomas, enquanto os sabores de tabaco e mentol apresentaram menor associação. Não são encontradas diferenças significativas entre os tipos de dispositivos utilizados, sugerindo que a composição dos líquidos e a frequência de uso influenciam mais na manifestação dos sintomas do que o tipo de dispositivo (Brose et al., 2024).

Ainda, usuários combinados de cigarros eletrônicos e tabaco tendem a apresentar maiores níveis de toxicidade. A incidência de sintomas respiratórios mostrou-se maior em indivíduos com níveis elevados de biomarcadores de toxicidade relacionados ao tabaco,

como nitrosaminas específicas do tabaco (NAET), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HPAs) e compostos orgânicos voláteis (COVs). A utilização simultânea do CT e do CE aumenta substancialmente a carga tóxica exposta ao sistema respiratório, bem como potencializa danos sistêmicos. Todavia, mesmo que em uso exclusivo, usuários do cigarro eletrônico apresentaram maiores concentrações de NAET, se comparados a não usuários - sugerindo que, mesmo sem a combustão do tabaco, os CE podem introduzir substâncias prejudiciais no organismo (Dai e Khan, 2020).

Ademais, os adutos químicos formados entre aldeídos aromatizantes e solventes usados em líquidos de cigarros eletrônicos, propilenoglicol e glicerina vegetal (PG/VG), comprometem consideravelmente a função mitocondrial em células epiteliais respiratórias. A exposição a esses componentes (acetais de PG) causam disfunção mitocondrial dependente da dose em células brônquicas (BEAS-2B) e alveolares (A549) - com diminuição da taxa de consumo de oxigênio e da produção de energia - e estresse oxidativo, ao afetar a integridade da membrana mitocondrial e aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio. O comprometimento a viabilidade celular, associado à morte celular expressivamente maior, destaca a alta toxicidade respiratória desses compostos secundários (Jabba et al, 2020)

A exposição a aldeídos reativos dos líquidos do CE também ocasiona efeito negativo no transporte iônico de células epiteliais respiratórias. Expô-las a essas substâncias reduz em níveis relevantes o transporte de cloro mediado pelo regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), semelhante ao que ocorre com a exposição à fumaça do cigarro tradicional. Além disso, tal suscetibilidade reduz a atividade dos canais de sódio epiteliais (ENaC) e dos canais de cloreto ativados por cálcio (CLCAs), sugerindo que os efeitos danosos vão além do CFTR e podem comprometer a depuração mucociliar das vias aéreas. Essa redução demonstrou-se independente do prolongamento da exposição, presente mesmo em intervalos curtos (5-10 minutos) (Lin et al, 2019).

Outro fator pertinente oriundo da nocividade de espécies reativas dos líquidos flavorizantes é o comprometimento da função de barreira epitelial das vias aéreas, vide a redução da resistência elétrica transepitelial, indicando aumento da permeabilidade celular e perda de integridade. Ainda, a alteração estrutural de proteínas das junções apicais, em concomitância ao estresse oxidativo, resultam na desestabilização funcional da barreira epitelial e oferecem maior suscetibilidade das células do epitélio à infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR). Células expostas aos aerossóis apresentaram maior replicação viral e resposta inflamatória exacerbada, incluindo o aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-8. Dessa forma, a disfunção de barreira resultante da exposição aos aerossóis permite uma maior invasão e disseminação viral, agravando os danos celulares (Raduka et al., 2023).

Igualmente, a utilização do cigarro eletrônico aponta alterações significativas no perfil inflamatório tanto nas vias aéreas quanto na circulação sistêmica. Nas vias aéreas, há redução nos níveis de proteínas imunomoduladoras, o que sugere comprometimento da

capacidade de regulação da resposta inflamatória local. Em contrapartida, o plasma mostra-se com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, indicando um estado inflamatório sistêmico - isto é, desregulação imune, com inflamação crônica das vias aéreas e estado pró-inflamatório na circulação sistêmica. Há, ainda, o decaimento da produção de citocinas em resposta a estímulos bacterianos, possivelmente resultado da diminuição da capacidade de resposta imunológica adaptativa, que implica maior vulnerabilidade sistêmica a infecções bacterianas (Sayed et al., 2021).

Por fim, líquidos aromatizados de cigarros eletrônicos aumentam significativamente os níveis de cálcio citoplasmático em células epiteliais das vias aéreas, o que afeta diretamente a sinalização celular e a homeostase do cálcio. O elevado grau de cálcio citoplasmático desencadeia estresse celular e inflamação crônica, com aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e ativação de vias pró-inflamatórias. Irregularidades na homeostase do cálcio alteram a dinâmica celular e afetam processos dependentes de cálcio, como a contração do citoesqueleto e a adesão celular. Tal disfunção na sinalização desse íon acarreta, também, a perda da integridade da barreira epitelial e o estresse do retículo endoplasmático, o que lesa a dobra de proteínas e promove a apoptose celular. Com isso, a proteção estrutural das vias aéreas é comprometida e atividade patogênica é favorecida (Rowell et al., 2020).

CONCLUSÃO

Diante do supracitado, constata-se que a utilização dos cigarros eletrônicos configura prática nociva não só ao funcionamento das macroestruturas do sistema respiratório, mas também ao seu aspecto citológico e tecidual. A associação desses dispositivos, por sua vez, ao cigarro tradicional contribui para maiores danos e repercussões graves, senão irreversíveis, à fisiologia pulmonar. O estudo evidenciou, assim, distúrbios relevantes na atividade sistêmica, tecidual e citológica das vias aéreas e dos órgãos relacionados à respiração, associados ao uso crônico do cigarro eletrônico, qualquer seja o teor de sua utilização.

É importante salientar, ainda, que, apesar de a prática concomitante de tabagismo eletrônico e convencional ser mais danosa ao indivíduo, a utilização exclusiva do cigarro eletrônico não isenta o usuário de nocividades. Ocasionalmente, na realidade, distúrbios tão relevantes quanto o cigarro tradicional, os quais são por vezes banalizados pelo teor recreativo de seu uso indiscriminado.

Ademais, reitera-se que a popularização desses aparelhos representa risco para a saúde pública, em virtude do seu fácil manuseio em contextos de socialização. Por fim, é esperado que esses dados sejam proveitosos à elaboração de políticas públicas, focalizadas no combate às formas de tabagismo e à propagação dos cigarros eletrônicos na esfera não fumante.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0046_28_08_2009.html. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Prevenção: cigarro eletrônico ganha cada vez mais adeptos, que muitas vezes ignoram seus malefícios à saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/rrc-28-prevencao-onde-ha-fumaca.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cigarros eletrônicos: o que sabemos?**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Cigarros%20eletr%C3%B4nicos%20-%20o%20que%20sabemos%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Cigarros%20eletr%C3%B4nicos%20-%20o%20que%20sabemos%20(1).pdf). Acesso em: 17 de nov. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Doenças respiratórias crônicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf Acesso em: 13 de fev. de 2025.

BROSE, L. S.; REID, J. L.; ROBSON, D.; MCNEILL, A.; HAMMOND, D. **Associations between vaping and self-reported respiratory symptoms in young people in Canada, England and the US**. BMC Medicine, 2024. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/12916_2024_Article_3428%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/12916_2024_Article_3428%20(1).pdf). Acesso em: 14 de fev. de 2025.

CHOI, E. Y. J.; CORDEIRO, R. A. **The use of e-cigarettes by young people: factors that influence consumption among undergraduate students**. Brazilian Journal of Marketing, 2024. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/25896.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

DAI, H.; KHAN, A. S. **A Longitudinal Study of Exposure to Tobacco Related Toxicants and Subsequent Respiratory Symptoms Among U.S. Adults with Varying E-cigarette Use Status**. Nicotine & Tobacco Research, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ntaa180.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

DE SOUZA, M. T.; DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. **E-cigarette, or vaping, products visual dictionary**. Geórgia: Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. **E-Cigarettes A Scientific Review**. Circulation, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/grana-et-al-2014-e-cigarettes.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2017. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1_Lx8w00iX-2XqgY2p1KasiL22GrBDVzC/view. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

HAMBERGER, E. S.; HALPERN-FELSHER, B. **Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm**. Current Opinion in Pediatrics, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/nihms-1594365.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

HARTMANN-BOYCE, J.; BEGH, R.; AVEYARD, P. **Electronic cigarettes for smoking cessation**. The BMJ, 2018. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/2018_01_20%20BMJ%20Electronic%20cigarettes%20for%20smoking%20cessation.pdf. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

JABBA, S. V.; DIAZ, A. N.; ERYTHROPEL, H. C.; ZIMMERMAN, J. B.; JORDT, S. **Chemical Adducts of Reactive Flavor Aldehydes Formed in E-Cigarette Liquids Are Cytotoxic and Inhibit Mitochondrial Function in Respiratory Epithelial Cells**. Nicotine & Tobacco Research, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ntaa185.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

JONAS, A. **Impact of vaping on respiratory health**. The BMJ, 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/378/bmj-2021-065997.full.pdf>. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

KNORST, M. M.; BENEDETTO, I. G.; HOFFMEISTER, M. C.; GAZZANA, M. B. **Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2014. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/download%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/download%20(5).pdf). Acesos em: 13 de fev. de 2025.

LIN, V. Y.; FAIN, M. D.; JACKSON, P. L.; BERRYHILL, T. F.; WILSON, L. S.; MAZUR, M.; BARNES, S. J.; BLALOCK, J. E.; RAJU, S. V.; ROWE, S. M. **Vaporized E-Cigarette Liquids Induce Ion Transport Dysfunction in Airway Epithelia**. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/rcmb.2017-0432OC.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

LUMB, A. B. **Nunn's Applied Respiratory Fisiology**. London: Elsiwier, 2017. Disponível em: https://pulmo-ua.com/wp-content/uploads/2021/12/2017_Nunns.pdf. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

MANÇO, J. C. **Fisiologia e Fisiopatologia Respiratórias**. Medicina, Ribeirão Preto, 1998. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/zeluiz,+v31n2a01.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

MCNEILL, A.; BROSE, L.; ROBSON, D.; CALDER, R.; BAULD, L. **Vaping in England:**

evidence update. King's College London, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Vaping_in_England_evidence_update_March_2020.pdf. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & Contexto Enfermagem, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

MOREIRA, M. E. L.; LOPES, J. M. A. **Patologias respiratórias.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2004. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/wcgvd/pdf/moreira-9788575412374-06.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **Public Health Consequences of E-Cigarettes.** Washington, DC: The National Academies Press, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/24952.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Technical note on call to action on electronic cigarettes.** Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/tobacco-hq/regulating-tobacco-products/ends-call-to-action-background.pdf?sfvrsn=7dd2856e_11&download=true. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

RADUKA, A.; GAO, N.; CHATBURN, R. L.; REZAEI, F. **Electronic cigarette exposure disrupts airway epithelial barrier function and exacerbates viral infection.** American Journal of Physiology, 2023. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/raduka-et-al-2023-electronic-cigarette-exposure-disrupts-airway-epithelial-barrier-function-and-exacerbates-viral.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

RATAJCZAK, A.; FELESZKO, W.; SMITH, D. M.; GONIEWICZ, M. **How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes?** Expert Review of Respiratory Medicine, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6310477/pdf/nihms-1514614.pdf>. Acesso em: 17 de nov. de 2024.

ROWELL, T. R.; KEATING, J. E.; ZORN, B. T.; GLISH, G. L.; SHEARS, S. B.; TARRAN, R. **Flavored e-liquids increase cytoplasmic Ca²⁺ levels in airway epithelia.** American Journal of Physiology, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/rowell-et-al-2020-flavored-e-liquids-increase-cytoplasmic-ca2-levels-in-airway-epithelia.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

SAYED, I. M.; MASSO-SILVA, J. A.; MITTAL, A.; PATEL, A.; LIN, E.; MOSHENSKY, A.; SHIN, J.; BOJANOWSKI, C. M.; DAS, S.; AKUTHOTA, P.; ALEXANDER, L. E. C. **Inflammatory phenotype modulation in the respiratory tract and systemic circulation of e-cigarette users: a pilot study.** American Journal of Physiology, 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/sayed-et-al-2021-inflammatory-phenotype-modulation-in-the-respiratory-tract-and-systemic-circulation-of-e-cigarette-users-a-pilot-study.pdf>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

Users/Usuario/Downloads/sayed-et-al-2021-inflammatory-phenotype-modulation-in-the-respiratory-tract-and-systemic-circulation-of-e-cigarette.pdf. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1PDd7uyiCGTQV3zaZ1aO_johm-A-Uhjg/view?usp=drivesdk. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

WANG, L.; WANG, Y.; CHEN, J.; LIU, P.; LI, M. **A Review of Toxicity Mechanism Studies of Electronic Cigarettes on Respiratory System**. *Internacional Journal of Molecular Science*, 2022. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ijms-23-05030.pdf>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA DE *CRISPR/Cas9* NO CONTEXTO DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Vinicius Bezerra De Freitas Pereira¹;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Ana Victoria Mota Lima²;

<https://orcid.org/0000-0001-9323-6319>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Camila Bezerra Nobre⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Daniely Sampaio Arruda Tavares⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-4101-2473>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Givaldo De Alencar Lima Júnior⁹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Guilherme Fernandes Teixeira¹⁰;

<https://orcid.org/0009-0001-7501-9764>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Júlio César Silva^{*12};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹³;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/9805101077799047>

Paulo Henrique Lavor Bezerra¹⁷;

<https://orcid.org/0009-0002-1659-4002>

Raul Felipe Oliveira Véras¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Romário Matheus Conceição de Oliveira¹⁹;

<http://lattes.cnpq.br/1286433857333185>

Vitória Beatriz Roberto Silva²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/9049339857440984>

Volker Alencar Brito De Medeiros²¹;

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

Wenderson Pinheiro de Lima²².

<http://lattes.cnpq.br/0875385883440539>

RESUMO: Este estudo teve como objetivo avaliar a utilização da técnica de *CRISPR/Cas9* no contexto de pandemia da COVID-19. Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no segundo semestre de 2021 na qual a coleta de informações foi realizada através das bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Periódicos Capes, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google acadêmico (*Scholar Google*). Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2019 e 2021 que continham as palavras “*CRISPR-Associated Protein 9*” “*CRISPR Associated Protein 9*” E “*SARS-CoV-2 infection*” “*SARS CoV 2 infection*” “*COVID19*” “*COVID 19*” no título, resumo ou assunto, nos idiomas inglês, português e espanhol e dois artigos foram incluídos na síntese. O sistema *CRISPR/Cas9* tem uma grande margem de crescimento e potencial, graças à sua capacidade de editar qualquer célula, seja ela humana, animal ou vegetal podendo também ser aplicada a métodos diagnósticos virais como o SARS-CoV-2. São descritas novas metodologias com destaque para a coleta de amostras de escarro e aspirados nasofaríngeos submetidos a procedimento colorimétrico, que são expressos em intensidade de cor proporcional a concentração de RNA na amostra. Desta forma os resultados obtiveram sucesso porém

com uma baixa amostragem o que pode dificultar a confiabilidade.

PALAVRAS-CHAVE: Edição de Genes. SARS-CoV-2. Betacoronavirus.

USE OF THE CRISPR/CAS9 TECHNIQUE IN THE CONTEXT OF COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: This study had as objective evaluate the use of the *CRISPR/Cas9* technique in the context of the COVID-19 pandemic. This is a systematic literature review carried out in the first half of 2021 in which information was collected in Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), CAPES periodics, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) and Scholar Google. Articles published between 2019 and 2021 that contained the words “CRISPR-Associated Protein 9” “CRISPR Associated Protein 9” AND “SARS-CoV-2 infection” “SARS CoV 2 infection” “COVID19” “COVID 19” were included in the title, abstract or subject in English, Portuguese and Spanish and two articles were included in the synthesis. The CRISPR/Cas9 system has a large margin of growth and potential, thanks to its ability to edit any cell, whether human, animal or plant, and can also be applied to viral diagnostic methods such as SARS-CoV-2. In this context, new methodologies are described, with emphasis on the collection of sputum samples and nasopharyngeal aspirates submitted to a colorimetric procedure, which are expressed in color intensity proportional to the concentration of RNA in the sample. Thus, the results were successful but with a low sampling, which can make reliability difficult.

KEY-WORDS: Gene Editing. SARS-CoV-2. Betacoronavirus.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 (sigla do inglês que significa Coronavírus tipo 2 causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave) é um novo tipo de coronavírus que desenvolve a doença infecciosa chamada COVID-19. A maioria das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 tem doença respiratória leve a moderada e podem se recuperar sem tratamento especial. Os idosos e as pessoas com doenças subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas e câncer, têm maior probabilidade de desenvolver a doença de forma grave e evoluir para, até mesmo, o óbito (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Após sua identificação, seguida de análise da sequência genética e desenvolvimento de um método de detecção, o rápido aumento no número de casos e o aumento da evidência de transmissão entre humanos indicam que o vírus é mais infeccioso do que o SARS-CoV (descoberto em 2003 na Ásia) e o MERS-CoV (descoberto em 2012 no oriente médio) (MUNSTER *et al.*, 2020; PAULES; MARSTON; FAUCI, 2020; WANG *et al.*, 2020). Até o momento do presente estudo, bases de dados estimam que cerca de 257.996.568 de

peças no mundo contraíram o SARS-Cov-2 e cerca de 5.155.786 vieram a óbito (CSSE - JOHN HOPKINS, 2021)

Diante disso, é de fundamental importância que as mais modernas ferramentas laboratoriais sejam aplicadas ao diagnóstico/tratamento da doença (MORENS et al., 2020). Com ênfase para a técnica de *CRISPR/Cas9* (*Clusters of Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Crispr associated 9 protein - Aglomerados de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente interespaçadas - proteína 9 associada a Crispr*) que têm mostrado ao longo dos anos diversas evidências científicas importantes como a utilização da técnica para incluir genes de resistência contra patógenos em plantas por exemplo. (BORRELI et al., 2018; SANTOS et al., 2021).

Os sistemas *CRISPR* foram reconhecidos pela primeira vez por Ishino e colaboradores (1987) presentes na bactéria *Escherichia coli* como nucleotídeos repetidos intercalados com sequências curtas de DNA. Vários anos depois, demonstrou-se que as sequências *CRISPR* e as proteínas *Cas* servem como um mecanismo de defesa antiviral de *arqueas* e bactérias, que posteriormente vieram a se tornar uma técnica de edição de genoma (FRACZEK; NASEEB; DELNERI, 2018).

Essa técnica opera recrutando a nuclease *Cas9* para um locus genômico com um *Protospacer adjacent motif* (PAM) - do português “Motivo adjacente ao Protoespaçador” usando um *Single Guide RNA* (*sgRNA*) - do português “RNA guia de fita de simples” sintético curto com uma sequência de 18-20 nucleotídeos correspondendo ao alvo desejado (ALLEN et al., 2019).

Desta forma a edição do genoma mediada por *CRISPR* revolucionou, sem dúvida, a engenharia genética de animais. Com a capacidade de modificação virtualmente ilimitada de quase qualquer genoma, descobertas incríveis pavimentaram o caminho para esta tecnologia inovadora. Por meio desses dois mecanismos, os genes endógenos podem ser eliminados ou reparados/modificados com precisão. Logo, ferramentas de edição de genoma, especialmente *CRISPR*, revolucionaram a geração de modelos de doenças humanas (LIANG et al., 2017; TRÖDER; ZEVIK, 2021).

Nesse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a utilização da técnica de *CRISPR/Cas9* no contexto da COVID-19, assim como suas limitações e da sua capacidade de controle de disseminação viral.

DESENVOLVIMENTO

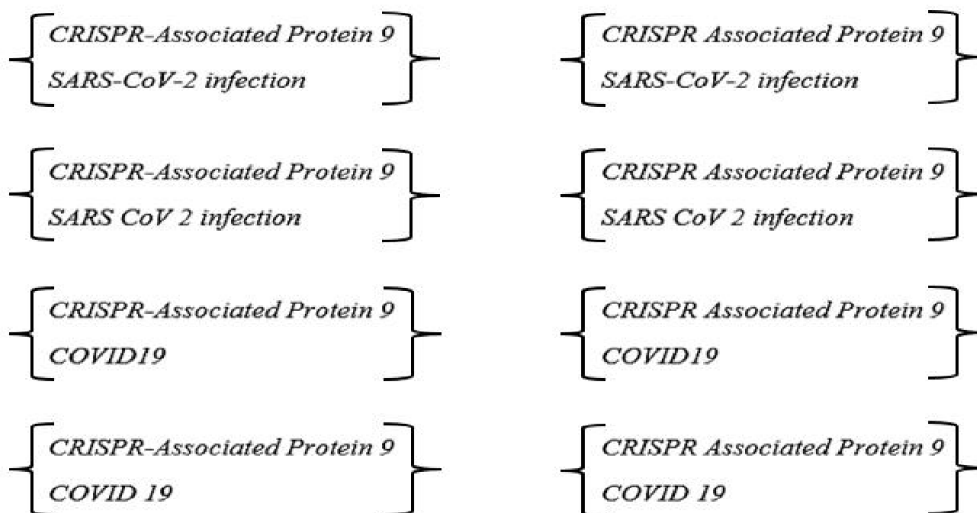
Tratou-se de uma revisão de literatura sistemática, realizada no segundo semestre de 2021. A coleta de informações foi realizada através das bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Periódicos Capes, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google acadêmico (*Scholar Google*) e se deu pelo uso conjunto das palavras-chave organizados

em pares: “*CRISPR-Associated Protein 9*” “*CRISPR Associated Protein 9*” E “*SARS-CoV-2 infection*” “*SARS CoV 2 infection*” “*COVID19*” “*COVID 19*” totalizando 8 possibilidades de pesquisa.

Foram incluídos no estudo, artigos publicados entre os anos de 2019 e 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os artigos continham as palavras “*CRISPR-Associated Protein 9*” “*CRISPR Associated Protein 9*” E “*SARS-CoV-2 infection*” “*SARS CoV 2 infection*” “*COVID19*” “*COVID 19*” no título, resumo ou assunto. Foram excluídos artigos duplicados, bem como aqueles que se caracterizaram por outras Revisões de Literatura. Além disso, foram excluídos os artigos que, mediante leitura do título e do resumo, não abordaram o tema em questão.

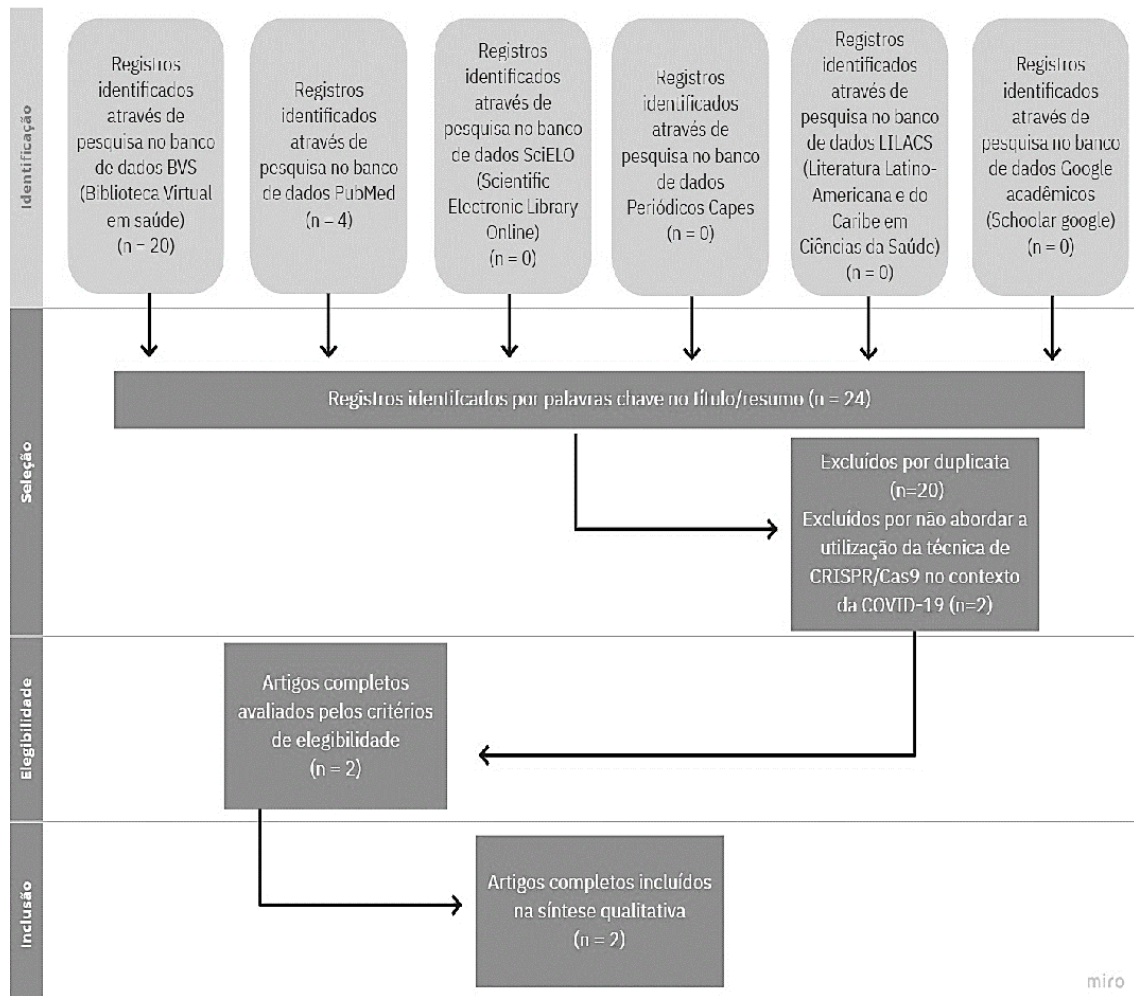
A figura 1, a seguir, apresenta as 8 possibilidades de pesquisa utilizando das palavras-chave incluídas na metodologia. A figura 2, por outro lado, apresenta o fluxograma de seleção dos artigos que compuseram o presente estudo, segundo a metodologia de PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

Figura 1: Possibilidades de pesquisa utilizando os conjuntos das palavras-chave previamente estabelecidas.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 2: Fluxograma de identificação, triagem e seleção de artigos.



Fonte: Dados da pesquisa.

O quadro 1 a seguir agrupa informações dos dois artigos incluídos na revisão sistemática de literatura.

Quadro 1: Informações sobre artigos incluídos no presente estudo.

Título	Autor e Ano	Tipo de estudo	Periódico	Conclusão
<i>Colorimetric Detection of SARS-CoV-2 and Drug-Resistant pH1N1 Using CRISPR/dCas9</i>	MOON et al., 2020	Estudo <i>in vitro</i>	ACS sensors	Prevê-se que um método simples de detecção de vírus baseado em <i>CRISPR/dCas9</i> pode ser útil para o diagnóstico de pacientes atuais com COVID-19, bem como de vírus reemergentes resistentes a medicamentos no futuro
<i>CRISPR-based techniques: Cas9, Cas13 and their applications in the era of COVID-19</i>	ZAAMI et al., 2021	Artigo de opinião	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	A edição do genoma da linha germinativa, sem dúvida, mantém grande promessa para o futuro da ciência médica: a evolução natural das terapias genéticas atuais. Para enfrentar com eficácia algumas das questões aqui analisadas, deve-se adotar o princípio da cautela e da responsabilidade para com as gerações futuras.

Desde o primeiro relato de que o sistema *CRISPR/Cas* pode ser utilizado para a detecção de ácidos nucleicos, diversos métodos de detecção de doenças foram desenvolvidos, como o diagnóstico baseado em *SHERLOCK* e *DETECTR*, *DNA FISH* (métodos que envolvem outras endonucleases como a *Cas13a* e *Cas12a*), mediado por *CRISPR*, *CRISPR-dCas9* imobilizado em um transistor de efeito de campo de grafeno e método de amplificação de deslocamento de fita acionado por *CRISPR/Cas9* (MOON et al., 2020).

O sistema *CRISPR/Cas9* tem uma grande margem de crescimento e potencial, graças à sua capacidade de editar qualquer célula, seja ela humana, animal ou vegetal, de forma a corrigir até as mais ligeiras mutações ao nível genético. Além de suas aplicações em pesquisa básica, o *CRISPR/Cas9* pode ser usado em praticamente todos os ambientes biotecnológicos (ZAAMI et al., 2021)

Desde então, várias abordagens baseadas em *CRISPR* foram desenvolvidas para detecção de vírus com a promessa de ser pelo menos tão sensível quanto aquelas baseadas em PCR, pesando a favor da PCR a história científica de 20 anos ou mais de estudos comparados aos 2 anos de introdução das técnicas baseadas em *CRISPR* (MOON et al., 2020).

Comparado aos métodos convencionais baseados em PCR, as abordagens diagnósticas baseadas em *CRISPR* possuem algumas vantagens, incluindo alta especificidade devido ao reconhecimento enzimático do ácido nucleico alvo, tempo de resposta rápido, reação isotérmica conveniente e ampla aplicabilidade devido ao sistema

programável simples (MOON et al., 2020).

Zaami e colaboradores (2021) tratou-se de um artigo de opinião que aborda a utilização das técnicas baseadas em *CRISPR* como a *Cas9* e a *Cas13* e suas aplicações na era da COVID-19. A bactéria utilizada na técnica detecta a presença de DNA viral encapsulado em seu genoma, ela cria uma curta sequência de RNA correspondendo ao DNA do vírus invasor, que então dá origem a uma resposta complexa envolvendo a proteína *Cas9* capaz de excisar DNA em um local preciso.

Por outro lado Moon e colaboradores (2020) trata-se de um estudo experimental *in vitro* que relata um método de detecção viral colorimétrica de SARS-CoV-2 e H1N1 baseado no sistema *CRISPR/dead Cas9* – endonuclease morta (*dCas9*). As técnicas de detecção por biossensor colorimétrico de moléculas alvo a olho nu ou detectores ópticos portáteis simples têm se destacado devido sua simplicidade, praticidade e custo-benefício.

No estudo os RNAs guias (gRNAs) foram projetados para reconhecer cada vírus, e os complexos *dCas9/gRNA* foram imobilizados em uma microplaca. Lisados virais e biotina-*protospacer adjacente motif* (PAM) foram adicionados a placas de poços *dCas9/gRNA*, seguido de uma enzima peroxidase de rábano (HRP) e consequente reação colorimétrica envolvendo 3,3', 5,5'- tetrametilbenzidina (TMB) (MOON et al., 2020).

Para detecção foram coletados aspirados nasofaríngeos e amostras de escarro de 5 pacientes com COVID-19 que foram armazenados até o início dos testes. Essas amostras foram obtidas a partir de Yonsei University Health Service Center, um Hospital da Coréia do sul e foram previamente diagnosticadas positivas para COVID-19 usando qRT-PCR (MOON et al., 2020).

Como resultado, a detecção de SARS-CoV-2 foi eficaz embora uma ligeira reação cruzada tenha sido observada entre pH1N1 e SARS-CoV-2, a cor amarela foi observada na presença do RNA viral correspondente ao *gRNA* e a intensidade da cor é diretamente proporcional a sua concentração. O ensaio total pode ser realizado em 90 min (MOON et al., 2020).

A sensibilidade e a quantificação desse método são limitadas em comparação com o método baseado em PCR. Porém espera-se que em breve possa ser desenvolvido um método de diagnóstico molecular e imunológico simultâneo para o SARS-CoV-2 combinando a abordagem atual com um novo anticorpo. (MOON et al., 2020).

CONCLUSÃO

No estudo experimental avaliado pôde-se perceber que mesmo que a metodologia tenha apresentado resultados positivos na inserção de um novo método para diagnóstico de doenças virais que, pode ser feito a olho nu, o fato de possuir uma baixa amostragem de apenas 5 pessoas na comparação de seus resultados pode dificultar a confirmação de resultados verdadeiramente significativos

Atécnica de CRISPR/Cas9 é realmente inovadora no ramo da biotecnologia possuindo diversas aplicabilidades. Com a evolução da tecnologia e de um maior conhecimento a cerca dessa técnica, ela tem se mostrado a cada dia mais eficaz, podendo assim baratear e facilitar o diagnóstico em massa de uma doença emergencial como a COVID-19. A pesquisa em torno do método ainda é muito recente e mesmo que essa possua algumas vantagens em relação a métodos convencionais de diagnóstico como a PCR, a inexperiência e a falta de publicações acerca do tema no contexto da COVID-19 ainda dificultam sua aplicação.

REFERÊNCIAS

ALLEN, F. *et al.* Predicting the mutations generated by repair of Cas9-induced double-strand breaks. **Nature biotechnology**, v. 37, n. 1, 2019.

BORRELLI, V. M. G *et al.* The enhancement of plant disease resistance using CRISPR/Cas9 technology. **Frontiers in plant science**, v. 9, n. 1, 2018.

COVID-19 DASHBOARD, Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), Baltimore, 22/11/2021. Disponível em:

<<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 22/11/2021

FRACZEK, M. G.; NASEEB, S.; DELNERI, D. History of genome editing in yeast. **Yeast**, v. 35, n. 5, 2018.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, 2015.

LIANG, P. *et al.* Developmental history and application of CRISPR in human disease. **The journal of gene medicine**, v. 19, n. 6-7, 2017.

MOON, J. *et al.* Colorimetric detection of sars-cov-2 and drug-resistant ph1n1 using crispr/dcas9. **ACS sensors**, v. 5, n. 12, 2020.

MORENS, D. M. *et al.* Pandemic COVID-19 joins history's pandemic legion. **MBio**, v. 11, n. 3, 2020.

MUNSTER, V. J. *et al.* A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 2020.

PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Coronavirus infections—more than just the common cold. **Jama**, v. 323, n. 8, 2020.

SANTOS, T. A *et al.* A tecnologia crispr/cas9 na resistência de plantas contra patógenos fúngicos. **Revista Multidisciplinar de Educação e Meio Ambiente**, v. 2, n. 3, 2021.

TRÖDER, S. E.; ZEVNIK, B. History of genome editing: From meganucleases to CRISPR.

Laboratory Animals, v. 1, p. 1, 2021.

WANG, C. *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The lancet**, v. 395, n. 10223, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Coronavirus. 2020. Acesso em 26/10/2021: > https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1

ZAAMI, S. *et al.* Commentary-CRISPR-based techniques: Cas9, Cas13 and their applications in the era of COVID-19. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 3, 2021.

Volker Alencar Brito De Medeiros¹;

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues²;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino³;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Camila Bezerra Nobre⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Carlos Renan Batista Tomaz⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gislanya Eufrásio Carvalho⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-6187-6602>

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Isaac Moura Araújo¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

João Vitor Silva Urbano¹³;

<https://orcid.org/0009-0002-4179-0902>

Júlio César Silva^{*14};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Letícia Alves Novaes¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/0229616970624974>

Lucas Yure Santos da Silva¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0003-1183-4767>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Raul Felipe Oliveira Véras¹⁹;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Thaís Pereira Lopes²⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-1757-6685>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²¹.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: A anemia falciforme é uma doença genética hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina S (HbS), o que compromete a circulação sanguínea e causa crises dolorosas, lesões em órgãos e outras complicações. As opções terapêuticas convencionais incluem o uso de hidroxiureia e o transplante de medula óssea; entretanto, ambas as abordagens possuem limitações significativas. Com o avanço da terapia gênica, surgem alternativas promissoras que visam corrigir a base genética da doença. Este estudo tem como objetivo investigar os fatores que influenciam a eficácia e a segurança da terapia gênica para a anemia falciforme, com foco nas variáveis genéticas e socioeconômicas que impactam a resposta dos pacientes ao tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), onde foram selecionadas publicações dos últimos cinco anos que abordam a relação entre terapia gênica e anemia falciforme. Para a seleção dos estudos, foram priorizadas revisões sistemáticas e pesquisas diagnósticas e prognósticas, incluindo apenas textos completos. A análise será conduzida de forma qualitativa, buscando sintetizar as evidências científicas sobre as intervenções terapêuticas estudadas e seus impactos na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia Gênica. Anemia Falciforme. CRISPR-Cas9.

GENE THERAPY IN SICKLE CELL ANEMIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Sickle cell anemia is a hereditary genetic disease characterized by the production of hemoglobin S (HbS), which impairs blood circulation and leads to painful crises, organ damage, and other complications. Conventional therapeutic options include the use of hydroxyurea and bone marrow transplantation; however, both approaches have significant limitations. With advances in gene therapy, promising alternatives have emerged to correct the genetic basis of the disease. This study aims to investigate the factors influencing the efficacy and safety of gene therapy for sickle cell anemia, focusing on the genetic and socioeconomic variables that impact patients' response to treatment. This is an integrative literature review conducted using the Virtual Health Library (BVS), selecting publications from the last five years that discuss the relationship between gene therapy and sickle cell anemia. Systematic reviews and diagnostic and prognostic studies were prioritized, including only full-text articles. The analysis will be conducted qualitatively, aiming to synthesize scientific evidence on the therapeutic interventions studied and their impacts on clinical practice.

KEY-WORDS: Gene Therapy. Sickle Cell Anemia. CRISPR-Cas9.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença genética hereditária de alta morbidade e mortalidade, que afeta principalmente populações de ascendência africana e outras regiões endêmicas para a malária, como o Oriente Médio, o sul da Ásia e algumas partes do Mediterrâneo. A doença resulta de uma mutação no gene HBB, levando à produção da hemoglobina S (HbS), uma variante anômala da proteína que compromete a integridade das hemácias. Sob condições de baixa oxigenação, as moléculas de HbS polimerizam-se, alterando a forma das células vermelhas do sangue para um formato alongado e rígido, causando bloqueios vasculares e crises vaso-oclusivas dolorosas. Além da dor crônica, a anemia falciforme pode levar a complicações graves como insuficiência orgânica, acidente vascular cerebral e infecções recorrentes (Carvalho, 2023).

Apesar dos avanços no tratamento, as opções terapêuticas continuam limitadas. A hidroxiureia, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF) e reduz a incidência de crises vaso-oclusivas, mas sua eficácia é variável e seus efeitos adversos podem ser significativos. O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção curativa, mas enfrenta desafios como a necessidade de um doador compatível e o risco de rejeição imunológica e complicações pós-transplante (Larkin, 2022).

Nos últimos anos, a terapia gênica emergiu como uma alternativa promissora ao abordar a raiz genética da doença. A tecnologia CRISPR-Cas9 tem se destacado por

permitir a edição precisa do gene BCL11A, regulador da expressão da HbF, o que possibilita reverter o fenótipo falciforme e restaurar a função eritrocitária normal. Além disso, o uso de vetores lentivirais para inserção de genes terapêuticos também tem sido explorado, embora apresente desafios como o risco de inserções genômicas indesejadas *off-target* e efeitos adversos a longo prazo (Carvalho, 2023).

O problema central desta pesquisa é analisar os fatores que determinam a eficácia e a segurança da terapia gênica para anemia falciforme, levando em conta as diferentes abordagens de edição gênica e as características individuais dos pacientes, incluindo fatores genéticos e ambientais. Conforme discutido na literatura, as variações genéticas em moduladores da hemoglobina fetal (HbF), como BCL11A, exercem um papel fundamental na resposta terapêutica, favorecendo a reativação da HbF e contribuindo para a mitigação dos sintomas da doença. Além disso, fatores ambientais, como a desigualdade no acesso a serviços de saúde e infraestrutura médica limitada, influenciam diretamente a disponibilidade e a efetividade dessa terapia inovadora. A ausência de centros especializados e os altos custos associados ao tratamento representam barreiras significativas, reforçando a necessidade de estratégias que promovam maior equidade na implementação da terapia gênica. (Badawy *et al.*, 2019; Williams; Esrick, 2021).

REVISÃO DE LITERATURA

Anemia Falciforme: Definição e Histórico do Problema

A anemia falciforme é uma doença hereditária do sangue caracterizada por uma mutação no gene da β -globina, resultando na produção da hemoglobina S (HbS). Sob condições de baixa oxigenação, essa hemoglobina sofre polimerização, causando a deformação dos eritrócitos, que adquirem um formato de foice. Essa alteração estrutural leva à obstrução dos vasos sanguíneos, anemia hemolítica e diversas complicações sistêmicas (Rós *et al.*, 2023; Williams; Esrick, 2021).

A doença falciforme tem maior prevalência em regiões onde a malária é endêmica, como a África Subsaariana, o Oriente Médio, a Índia e partes da América do Sul. A seleção natural favoreceu a manutenção do gene da hemoglobina S devido à proteção parcial conferida contra a malária em indivíduos heterozigotos (Makani; Luzzatto, 2023).

A relação entre a hemoglobina anormal e os sintomas clínicos foi descrita pela primeira vez em 1910 pelo médico James Herrick, que observou glóbulos vermelhos em formato de foice no sangue de um paciente com quadro de anemia grave. Posteriormente, estudos genéticos confirmaram que a doença é causada por uma mutação pontual no gene HBB, localizado no cromossomo 11 (Monus *et al.*, 2019).

A descoberta da estrutura da hemoglobina e sua relação com a doença falciforme foi um marco importante para a biologia molecular e a medicina. Em 1949, Linus Pauling demonstrou que a anemia falciforme é uma doença molecular, sendo a primeira condição

médica associada a uma alteração proteica hereditária. Na década de 1950, Vernon Ingram identificou a substituição do aminoácido glutamato por valina na sexta posição da cadeia β da hemoglobina, elucidando a base molecular da doença (Makani; Luzzatto, 2023).

Ao longo do século XX, avanços na genética e na hematologia permitiram o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o manejo da doença falciforme. O transplante de células-tronco hematopoéticas foi identificado como uma opção curativa, mas sua aplicação é limitada pela dificuldade de encontrar doadores compatíveis.

Paralelamente, tratamentos como a hidroxiureia surgiram para aumentar a produção de hemoglobina fetal e reduzir as crises falciformes (Telen, 2020).

No início do século XXI, novas abordagens terapêuticas foram desenvolvidas, incluindo a edição genética com CRISPR-Cas9. Essa tecnologia visa corrigir a mutação causadora da doença ou modular genes reguladores da hemoglobina fetal, oferecendo perspectivas promissoras para um tratamento definitivo. Ensaios clínicos recentes demonstram avanços significativos, ainda que desafios relacionados à segurança e à acessibilidade dessas terapias precisem ser superados (Carvalho, 2023).

Tratamentos Tradicionais: Transfusões e Hidroxiureia

As transfusões sanguíneas e a hidroxiureia são os principais tratamentos tradicionais para a anemia falciforme, auxiliando no manejo dos sintomas e na prevenção de complicações graves. Ambos desempenham um papel fundamental na melhora da qualidade de vida dos pacientes, apesar de apresentarem desafios e efeitos adversos (Telen, 2020).

As transfusões sanguíneas são amplamente utilizadas para reduzir a proporção de glóbulos vermelhos falciformes na circulação. Esse procedimento melhora a oxigenação tecidual e previne complicações como crises vaso-oclusivas e acidentes vasculares cerebrais. As transfusões podem ser administradas de forma episódica, para tratar crises agudas, ou regularmente, como terapia preventiva em pacientes de alto risco. No entanto, a terapia transfusional a longo prazo pode levar à sobrecarga de ferro no organismo, exigindo o uso de agentes quelantes (substâncias químicas capazes de se ligar a íons metálicos por meio de múltiplas ligações coordenadas, formando complexos estáveis chamados complexos de quelato) para evitar toxicidade hepática e cardíaca (Williams; Esrick, 2021).

A hidroxiureia foi introduzida na década de 1990 como uma terapia modificadora da doença falciforme. Esse medicamento estimula a produção de hemoglobina fetal (HbF), que inibe a polimerização da hemoglobina S e reduz a formação de glóbulos vermelhos falciformes. O uso contínuo da hidroxiureia demonstrou reduzir a frequência de crises dolorosas, a necessidade de hospitalizações e melhorar a sobrevida dos pacientes. No entanto, a adesão ao tratamento pode ser um desafio devido a possíveis efeitos colaterais, como mielossupressão -diminuição da atividade da medula óssea- e úlceras cutâneas (Carvalho, 2023).

Embora as transfusões e a hidroxiureia sejam eficazes no manejo da anemia falciforme, ambos os tratamentos apresentam limitações. As transfusões podem levar a aloimunização -formação de anticorpos quando ocorre exposição do indivíduo a antígenos não próprios e sobrecarga de ferro, enquanto a hidroxiureia exige monitoramento rigoroso para evitar complicações hematológicas. Assim, a busca por novas abordagens terapêuticas continua sendo um objetivo central da pesquisa médica para ampliar as opções de tratamento e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes (Makani; Luzzatto, 2023).

Terapia Gênica como Alternativa Curativa

Primeiras Abordagens: Vetores Virais

As primeiras abordagens terapêuticas para a modificação genética da anemia falciforme envolveram o uso de vetores virais para a introdução de genes terapêuticos nas células-tronco hematopoéticas dos pacientes. Os vetores virais foram amplamente estudados devido à sua capacidade de inserir material genético de forma estável no genoma das células-alvo (Magrin *et al.*, 2022).

Os estudos iniciais utilizaram vetores lentivirais para introduzir uma cópia funcional do gene da β -globina, possibilitando a produção de hemoglobina normal e reduzindo a presença da hemoglobina S, característica da anemia falciforme. Essa estratégia foi avaliada em ensaios clínicos, demonstrando que os pacientes tratados apresentaram níveis sustentáveis de hemoglobina normal e redução significativa das crises vaso-oclusivas (Magrin *et al.*, 2022).

No entanto, desafios como a variabilidade na expressão do gene inserido e o risco de inserção gênica em locais indesejados foram identificados, exigindo aprimoramentos na tecnologia dos vetores virais. Além disso, o alto custo da terapia gênica baseada nesses vetores representa uma barreira para a ampla aplicação clínica, especialmente em populações mais vulneráveis (Williams; Esrick, 2021).

Apesar dessas limitações, o desenvolvimento de vetores virais mais seguros e eficientes continua sendo uma prioridade na pesquisa genética. Avanços recentes incluem a engenharia de vetores com elementos reguladores mais precisos para controlar a expressão do gene terapêutico e minimizar efeitos adversos. A terapia gênica baseada em vetores virais representa uma das abordagens mais promissoras para o tratamento definitivo da anemia falciforme e de outras hemoglobinopatias (Makani; Luzzatto, 2023).

Avanço com a Tecnologia CRISPR-Cas9

A tecnologia CRISPR-Cas9 revolucionou a abordagem terapêutica para a anemia falciforme, oferecendo uma alternativa promissora à terapia gênica baseada em vetores virais. Essa ferramenta de edição genética permite a modificação precisa do DNA, corrigindo

mutações no gene HBB ou regulando a expressão de genes envolvidos na produção de hemoglobina fetal (Carvalho, 2023).

Estudos demonstraram que a modulação da expressão do gene BCL11A por meio do CRISPR-Cas9 pode reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF), o que ajuda a reduzir a formação de glóbulos vermelhos falciformes e as complicações associadas à doença. Assim, estratégias para modular a expressão desse gene foram investigadas, levando ao desenvolvimento da terapia Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR), cuja tradução seria “repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas” para reativação da hemoglobina fetal em pacientes adultos. Ensaios clínicos iniciais mostraram que pacientes tratados com essa abordagem apresentaram níveis aumentados de HbF e redução significativa dos episódios vaso-occlusivos (Carvalho, 2023; Makani; Luzzatto, 2023).

O estudo clínico conduzido pela Novartis com a terapia gênica OTQ923 utilizou a tecnologia CRISPR-Cas9 para modificar células-tronco hematopoéticas autólogas, promovendo a expressão de hemoglobina fetal. Os resultados indicaram engajamento bem-sucedido das células modificadas nos três pacientes tratados, com níveis de hemoglobina fetal variando entre 19% e 27%, um aumento substancial em relação aos valores pré-tratamento de 0,4% a 1,4%. Apesar da melhora clínica observada, os pacientes ainda apresentaram hemólise leve e alguns sintomas da doença, sem efeitos genéticos *off-target* significativos (Carvalho, 2023).

Apesar dos achados promissores, a Novartis decidiu descontinuar o programa de desenvolvimento do OTQ923 em fevereiro de 2023, devido a fatores éticos e gastos com a pesquisa. No entanto, outras empresas continuam a explorar abordagens para aumentar a hemoglobina fetal em pacientes com doença falciforme. Por exemplo, a Vertex e a CRISPR Therapeutics direcionam seus estudos para a modulação direta do gene BCL11A, enquanto a Editas Medicine investiga a modificação dos promotores dos genes HBG1 e HBG2 com nucleases alternativas (Carvalho, 2023).

Um dos principais avanços com o CRISPR-Cas9 foi a aplicação da tecnologia em células-tronco hematopoéticas autólogas. Essas células são coletadas do próprio paciente, editadas geneticamente em laboratório e reintroduzidas no organismo, reduzindo o risco de rejeição imunológica. Resultados preliminares indicam uma incorporação eficiente das células editadas e uma melhora clínica significativa nos pacientes tratados (Badawy *et al.*, 2021; Williams; Esrick, 2021).

Apesar do grande potencial da tecnologia CRISPR-Cas9, desafios ainda precisam ser superados, como a possibilidade de efeitos *off-target* e a necessidade de infraestrutura avançada para realizar a edição genética com segurança. Além disso, o custo elevado dessas terapias representa uma barreira para sua ampla aplicação, especialmente em países onde a anemia falciforme é mais prevalente (Carvalho, 2023; Salcedo, 2021).

Os avanços contínuos na otimização do CRISPR-Cas9, incluindo o desenvolvimento de métodos mais seguros e eficientes de entrega do sistema de edição genética, podem consolidar essa abordagem como uma solução curativa viável para a anemia falciforme. A pesquisa nessa área segue avançando, com o objetivo de tornar essa tecnologia acessível a um maior número de pacientes no futuro (Carvalho, 2023).

Fatores Genéticos e Ambientais na Eficácia da Terapia Gênica

Influência genética: Variações no Gene BCL11A e HbF

A descoberta de que variantes genéticas no locus BCL11A estão associadas a níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF) representou um marco na compreensão dos mecanismos que atenuam os sintomas da doença falciforme. O BCL11A é um gene que codifica uma proteína atuante como fator de transcrição - ou seja, uma molécula que ajuda a regular a ativação ou a repressão de outros genes. Em termos simples, o BCL11A funciona como um “interruptor” que, quando ativo, impede a produção de HbF. Estudos demonstraram que indivíduos portadores de certas variações nesse gene podem apresentar níveis mais altos de HbF, o que reduz a frequência das crises dolorosas, já que a HbF interfere na formação da hemoglobina S, responsável pela deformação dos glóbulos vermelhos (Carvalho, 2023).

O gene BCL11A tem um papel central na transição da hemoglobina fetal para a hemoglobina adulta. Durante o desenvolvimento fetal, a HbF é a principal forma de hemoglobina, mas após o nascimento, essa produção normalmente diminui, sendo substituída pela hemoglobina adulta. A ação repressora do BCL11A é fundamental nesse processo, pois ele ajuda a “desligar” a produção de HbF à medida que o organismo amadurece. Essa transição é essencial para o funcionamento adequado do organismo, mas em condições como a doença falciforme, manter níveis elevados de HbF pode ser benéfico, pois a HbF não sofre a polimerização que a hemoglobina S sofre, prevenindo a deformação dos eritrócitos (Makani; Luzzatto, 2023).

Técnicas avançadas de edição gênica, como o CRISPR-Cas9, têm sido empregadas para modular a atividade do BCL11A. O CRISPR-Cas9 é uma ferramenta que permite editar sequências específicas do DNA com alta precisão, possibilitando “desligar” ou modificar genes indesejados. Ao direcionar essa técnica para o BCL11A, os pesquisadores visam reduzir sua atividade repressora, promovendo a reativação da produção de HbF em adultos. Esse aumento na produção de hemoglobina fetal tem se mostrado promissor em reduzir as complicações da doença falciforme, uma vez que a HbF atua de maneira protetora, inibindo a formação da hemoglobina S anormal (Telen, 2020).

Esses avanços científicos não só aprofundam o entendimento dos mecanismos genéticos envolvidos na regulação da hemoglobina, mas também abrem caminho para o desenvolvimento de terapias inovadoras que possam melhorar significativamente a qualidade

de vida dos pacientes com hemoglobinopatias. Apesar de ainda existirem desafios quanto à segurança e à eficiência dessas técnicas de edição gênica, o potencial para transformar o tratamento da doença falciforme é considerável, especialmente ao oferecer uma alternativa que reduz os episódios de crise e melhora os sintomas associados (Telen, 2020).

Condições socioeconômicas e Acesso à Terapia

As condições socioeconômicas desempenham um papel crucial no acesso ao tratamento da anemia falciforme, impactando diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Em países de baixa e média renda, onde a prevalência da doença é alta, o acesso a terapias como transfusões sanguíneas, hidroxiureia e transplante de células-tronco hematopoéticas é severamente limitado devido a restrições financeiras e estruturais. Além da escassez de recursos, muitos sistemas de saúde nessas regiões não dispõem de protocolos padronizados para o manejo da doença, resultando em desigualdades significativas no atendimento médico (Rós *et al.*, 2023; Telen, 2020).

O alto custo das terapias inovadoras, como a terapia gênica baseada em vetores virais e a edição genética CRISPR-Cas9, também representa um desafio significativo. O preço elevado desses tratamentos, que podem custar milhões de dólares por paciente, inviabiliza sua ampla implementação, especialmente em países com poucos recursos para a saúde pública.

Além disso, a infraestrutura médica necessária para a aplicação dessas terapias, incluindo laboratórios especializados e equipes médicas treinadas, está concentrada principalmente em países desenvolvidos, criando um abismo entre os avanços científicos e sua acessibilidade para a população mais afetada pela doença falciforme (Carvalho, 2023).

Mesmo tratamentos convencionais, como a hidroxiureia, apresentam barreiras de acesso. Esse medicamento, que demonstrou reduzir significativamente as complicações da anemia falciforme, ainda é subutilizado em muitas regiões devido a custos elevados, falta de disponibilidade e desafios na adesão ao tratamento. A ausência de campanhas educativas eficazes e a desconfiança em relação a medicamentos modernos também contribuem para a baixa utilização da hidroxiureia. Além disso, a escassez de profissionais de saúde capacitados para monitorar e ajustar a dosagem do medicamento representa um obstáculo adicional, especialmente em áreas rurais ou com acesso limitado a serviços médicos especializados (Makani; Luzzatto, 2023).

O avanço das políticas públicas de saúde é essencial para melhorar o acesso às terapias e reduzir as disparidades no tratamento da anemia falciforme. Medidas como programas de triagem neonatal para o diagnóstico precoce, subsídios governamentais para medicamentos essenciais, desenvolvimento de diretrizes clínicas padronizadas e ampliação da rede de atendimento especializado podem contribuir significativamente para a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, iniciativas que promovam parcerias entre

governos, instituições de pesquisa e empresas farmacêuticas são fundamentais para tornar os tratamentos mais acessíveis e sustentáveis a longo prazo. A criação de programas de suporte ao paciente, como distribuição gratuita de medicamentos e monitoramento remoto, também pode ajudar a mitigar os desafios enfrentados por indivíduos que vivem em áreas com poucos recursos médicos (Salcedo, 2021).

Estudos Clínicos Recentes e Perspectivas Futuras

A crescente onda de estudos clínicos na área de terapias genéticas e celulares tem trazido resultados promissores, ampliando as perspectivas para o tratamento de doenças hematológicas como a doença falciforme e a beta-talassemia. Esses estudos clínicos - caracterizados por serem pesquisas realizadas com pacientes para avaliar a segurança e eficácia de novas abordagens terapêuticas - permitem transformar avanços laboratoriais em tratamentos potencialmente curativos e mais eficientes para os pacientes (Carvalho, 2023).

Um dos estudos clínicos recentes que ganhou destaque envolveu a terapia gênica OTQ923, desenvolvida pela Novartis. Nesta pesquisa, a tecnologia CRISPR-Cas9 foi utilizada para modificar geneticamente células-tronco hematopoiéticas de pacientes com doença falciforme, com o objetivo de aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF). A hemoglobina fetal é uma forma de hemoglobina que, em níveis elevados, pode neutralizar os efeitos da hemoglobina S - a forma anormal responsável pelos sintomas da doença. Nos ensaios, os níveis de HbF atingiram valores entre 19% e 27% após o tratamento, em comparação aos baixos valores iniciais (entre 0,4% e 1,4%), e os pacientes demonstraram melhora significativa nos sintomas. Apesar desses resultados animadores, o programa OTQ923 foi descontinuado pela Novartis em função de questões éticas e dos altos custos envolvidos na pesquisa (Carvalho, 2023).

Outro estudo clínico notório é o da terapia denominada exa-cel, descrita por Larkin (2022). Nesta abordagem, as células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente são coletadas, modificadas geneticamente para aumentar a produção de HbF e, posteriormente, reinfundidas. Os dados preliminares revelaram que, em pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão, um único tratamento com exa-cel eliminou a necessidade de transfusões em 42 de 44 casos. Em pacientes com doença falciforme, os ensaios demonstraram a eliminação das crises vaso-oclusivas, com níveis de HbF aumentando de forma significativa e mantendo a hemoglobina total em níveis estáveis e clinicamente satisfatórios ao longo do tempo (Larkin, 2022).

As perspectivas futuras apontam para a evolução das terapias gênicas e celulares, com o objetivo de tornar esses tratamentos mais acessíveis e seguros. Atualmente, a combinação de abordagens - que pode incluir desde a edição direta de genes, utilizando ferramentas como o CRISPR-Cas9, até o emprego de vetores lentivirais para a introdução de genes terapêuticos - está sendo intensamente investigada para superar desafios técnicos,

como a eficiência na entrega do material genético e a minimização de efeitos colaterais. Além disso, os ensaios clínicos em andamento, tanto nos Estados Unidos quanto na Europa, têm ampliado nosso entendimento sobre a duração dos efeitos terapêuticos e os riscos a longo prazo, contribuindo para o desenvolvimento de protocolos que visam garantir uma terapia curativa definitiva e personalizada para cada paciente (Telen, 2020).

Em resumo, os estudos clínicos recentes demonstram avanços significativos no tratamento de hemoglobinopatias, fornecendo dados promissores que abrem caminho para novas abordagens terapêuticas. As pesquisas atuais não apenas ressaltam a viabilidade de técnicas inovadoras, mas também apontam para um futuro onde a combinação de terapias - com base em dados clínicos sólidos e melhorias contínuas nas tecnologias de edição genética - poderá transformar o manejo dessas doenças, promovendo maior qualidade de vida e resultados duradouros para os pacientes (Larkin, 2022).

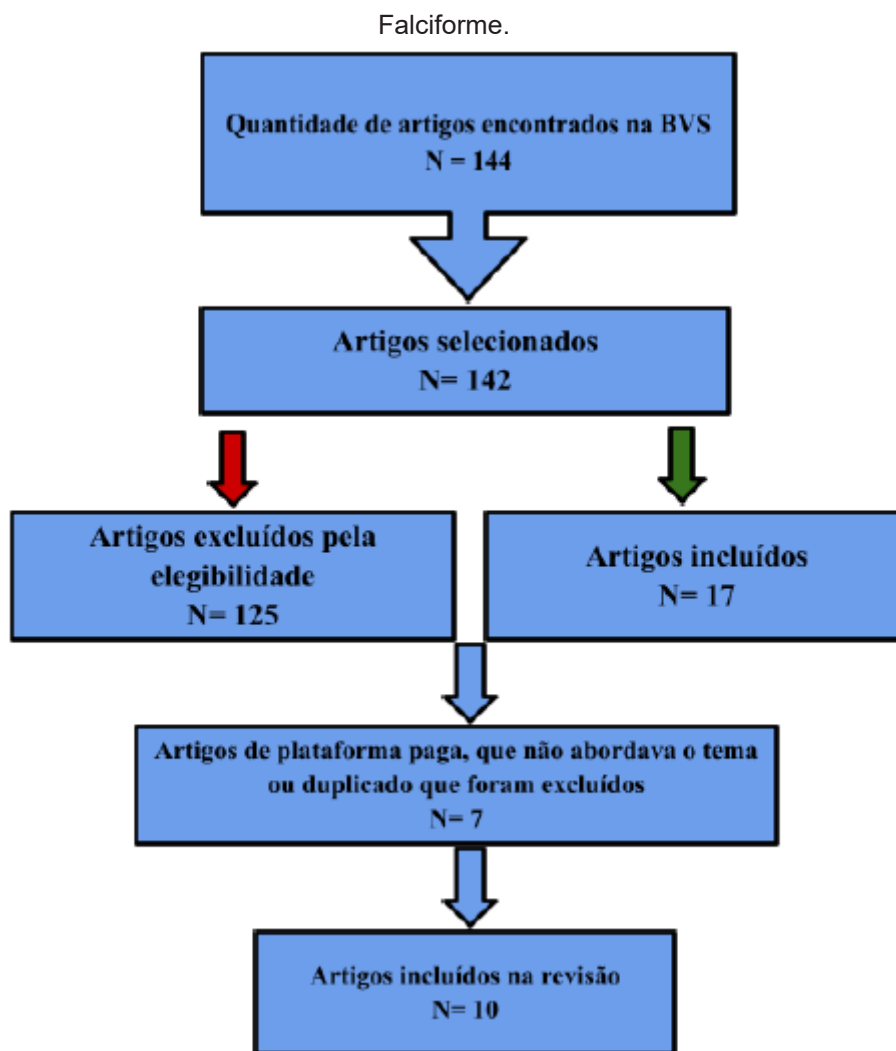
METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas sobre a **terapia gênica** no tratamento da **anemia falciforme**. A busca foi realizada na **Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)**, utilizando os descritores controlados “Terapia Gênica” e “Anemia Falciforme”, conectados pelo booleano **AND**. Os resultados foram filtrados para incluir apenas estudos publicados nos últimos cinco anos (2018-2023), focando em revisões sistemáticas, estudos diagnósticos e prognósticos, e restringindo a pesquisa a textos completos.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados no período especificado, que abordassem diretamente a terapia gênica como intervenção para anemia falciforme, e que estivessem disponíveis em texto completo. Revisões sistemáticas e estudos de prognóstico e diagnóstico foram priorizados. Foram excluídos artigos que não tratavam da relação entre terapia gênica e anemia falciforme, ou que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados.

Inicialmente, foram identificados 144 estudos de texto completo. No entanto, 2 artigos encontravam-se duplicados e, desta forma, foram excluídos do trabalho. Após a triagem de títulos e resumos, 125 artigos foram eliminados por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 17 textos completos restantes foram analisados minuciosamente, implicando no resultado final de 10 estudos, uma vez que 7 estavam em plataformas pagas ou não atendiam aos objetivos do trabalho. A análise dos dados foi conduzida de maneira qualitativa, examinando os objetivos, métodos, intervenções e conclusões dos estudos. As contribuições de cada pesquisa para o campo da terapia gênica aplicada à anemia falciforme foram comparadas, considerando seus impactos clínicos e prognósticos. A seguir, apresenta-se o fluxograma que ilustra visualmente a metodologia adotada neste trabalho.

Figura 1. Fluxograma do Processo Metodológico da Revisão Integrativa sobre Terapia Gênica na Anemia



RESULTADOS

Conforme Carvalho (2023) evidencia, os tratamentos tradicionais, como as transfusões sanguíneas e o uso de hidroxiureia, continuam sendo fundamentais no manejo da anemia falciforme, melhorando a oxigenação tecidual e reduzindo crises agudas. Todavia, conforme Badawy et al. (2021), esses métodos apresentam limitações, como a sobrecarga de ferro e a necessidade de monitoramento rigoroso, o que os torna paliativos em termos de tratamento da causa subjacente da doença.

Em contraste, segundo Larkin (2022), as terapias gênicas emergem como uma abordagem inovadora com potencial curativo. As primeiras estratégias utilizando vetores virais demonstraram a viabilidade de inserir uma cópia funcional do gene da β -globina em células-tronco hematopoéticas, embora desafios como a variabilidade na expressão e o risco de inserção gênica indesejada persistam. Segundo Makani e Luzzatto (2023), avanços mais recentes com a tecnologia CRISPR-Cas9, que permite a edição precisa do DNA, têm proporcionado aumentos significativos na produção de hemoglobina fetal (HbF) e redução dos episódios vaso-oclusivos, conforme evidenciado em estudos clínicos com

terapias como OTQ923 e exa-cel. Contudo, os efeitos *off-target*, a segurança a longo prazo e os elevados custos dessas tecnologias ainda são barreiras a serem superadas (Williams; Esrick, 2021).

Outro ponto de destaque refere-se às condições socioeconômicas que impactam o acesso às terapias modernas. Em regiões de baixa e média renda, onde a prevalência da anemia falciforme é elevada, as limitações de infraestrutura e os altos custos restringem a aplicação de abordagens inovadoras, enfatizando a necessidade de políticas públicas e parcerias estratégicas para ampliar a acessibilidade dos tratamentos, consoante Telen (2020).

Como ilustrado na Tabela 1, os achados da revisão de literatura podem ser sintetizados em termos de resultados, desafios, vantagens e observações específicas para cada abordagem terapêutica. Essa tabela reforça a validade dos achados e evidencia o potencial transformador das terapias gênicas, além de destacar as limitações e os aspectos socioeconômicos que influenciam o sucesso dessas intervenções de maneira objetiva.

Tabela 1. Síntese dos achados, desafios, vantagens e observações das abordagens terapêuticas para anemia falciforme.

Abordagem	Achados	Desafios	Vantagens	Observações
Tratamentos Tradicionais (Transfusões e Hidroxiureia)	Melhora na oxigenação tecidual e redução de crises agudas; aumento da produção de HbF com hidroxiureia.	Sobrecarga de ferro, aloimunização, necessidade de monitoramento rigoroso.	Ampla utilização e eficácia comprovada na melhora dos sintomas.	Tratamentos paliativos que não corrigem a causa da doença.
Terapia Gênica com Vetores Virais	Inserção de gene funcional da β -globina em células-tronco; redução de crises vaso-occlusivas.	Variabilidade na expressão e risco de inserção gênica indesejada; alto custo.	Potencial curativo com efeito prolongado.	Necessidade de aprimoramento na tecnologia dos vetores para maior segurança.
Terapia Gênica com CRISPR-Cas9	Edição precisa do DNA, aumento significativo de HbF, redução dos episódios de crise.	Efeitos <i>off-target</i> , questões de segurança a longo prazo, custo elevado.	Intervenções personalizadas com potencial para cura definitiva.	Diversas abordagens estão em desenvolvimento para otimizar a segurança e a eficácia.
Influência Genética (BCL11A e HbF)	Identificação de variantes que elevam HbF, reduzindo crises.	Complexidade na regulação gênica e interação com outros fatores transcricionais.	Possibilita a reativação da HbF em adultos, oferecendo efeito protetor.	Abordagem promissora que reforça a importância da combinação entre genética e terapia clínica.

Estudos Clínicos Recentes e Perspectivas Futuras	Resultados promissores em ensaios clínicos (ex.: OTQ923 e exa-cel) com aumento de HbF e redução de crises.	Desafios éticos, custos elevados e necessidade de dados de longo prazo.	Potencial transformador no manejo das hemoglobinopatias.	Indicam que a combinação de diferentes abordagens pode levar a tratamentos definitivos.
---	--	---	--	---

DISCUSSÃO

Conforme Carvalho (2023), a evolução das técnicas de edição genética, especialmente o uso do CRISPR-Cas9, tem revolucionado as abordagens terapêuticas para doenças genéticas, como a anemia falciforme. Ensaios clínicos recentes, como os realizados com a terapia OTQ923 e a abordagem exa-cel, demonstraram resultados promissores, evidenciando aumentos significativos na produção de hemoglobina fetal (HbF) e uma redução notável dos episódios vaso-oclusivos, o que corrobora os achados de Larkin (2022) e Makani e Luzzatto (2023). Tais resultados ressaltam o potencial da edição genética como uma alternativa curativa, superando as limitações dos tratamentos tradicionais, que, embora eficazes na melhora dos sintomas, permanecem paliativos e associados a complicações como a sobrecarga de ferro e a aloimunização (Rós *et al.*, 2023).

Entretanto, conforme aponta Telen (2020), a implementação da tecnologia CRISPR-Cas9 na edição do genoma humano levanta profundas questões éticas e filosóficas. É imprescindível destacar que os seres humanos não devem ser comparados a modelos animais de laboratório ou organismos geneticamente modificados, como certos vegetais transgênicos. Diante disso, Badawy *et al.* (2021) cita que somos uma espécie singular, dotada de uma complexidade biológica e cultural que moldou nossa história e identidade. Ao discutir a modificação de embriões, estamos considerando uma alteração permanente na espécie — um assunto que, por décadas, despertou resistência em países desenvolvidos, onde a manipulação de células reprodutivas tem sido rigorosamente debatida e, em muitos casos, restringida.

Além disso, de acordo com Carvalho (2023), embora muitos pesquisadores estejam cientes dos riscos inerentes à edição genética em células reprodutivas, nota-se que nem sempre foram adotadas medidas suficientemente rigorosas para impedir a aplicação indiscriminada dessa tecnologia. Essa postura, que poderia ser interpretada como uma complacência diante dos perigos, potencializa a necessidade de estabelecer salvaguardas éticas e regulamentações internacionais robustas, capazes de direcionar a pesquisa de forma segura e responsável.

A possibilidade de utilizar o CRISPR-Cas9 para editar o DNA humano também suscita inquietações sobre a criação de cenários de “sub-humanos” ou “super-humanos”, configurando uma nova forma de eugenia sofisticada. Tais cenários não apenas abrem espaço para a prática de intervenções que podem privilegiar determinadas características,

mas também carregam o risco de surgimento de doenças ou desvios genéticos imprevistos que poderiam comprometer a saúde das futuras gerações. Essa perspectiva crítica reforça a necessidade de um debate ético contínuo, que equilibre os benefícios terapêuticos com os potenciais riscos de transformar a própria essência do ser humano, conforme destacado por Salcedo (2021).

Ademais, a modificação do DNA humano por meio do CRISPR-Cas9 cria uma “zona cinzenta” que perturba nossa visão de futuro. Por um lado, a tecnologia oferece esperança para centenas de milhares de pessoas acometidas por doenças genéticas, prometendo a cura definitiva de condições até então intratáveis. Por outro lado, trata-se de um empreendimento altamente arriscado, considerando que nosso conhecimento sobre o funcionamento integral do genoma ainda é limitado. Esse cenário demanda cautela extrema, uma vez que os efeitos a longo prazo da edição genética permanecem incertos, e a complexidade das interações genéticas pode revelar consequências inesperadas, de acordo com Telen (2020).

Complementando essas reflexões, a revisão de literatura evidencia que, embora as terapias inovadoras com CRISPR-Cas9 representem um avanço significativo, os desafios técnicos, éticos e socioeconômicos continuam sendo barreiras para a aplicação ampla dessas técnicas. A alta complexidade dos processos de edição, o risco de efeitos *off-target* e os elevados custos associados a essas intervenções reforçam a necessidade de pesquisas contínuas e de uma abordagem multidisciplinar que inclua não apenas a ciência, mas também a ética e políticas públicas robustas. Apenas por meio de um debate amplo e de regulamentações claras poderemos aproveitar os benefícios dessa tecnologia sem comprometer os valores fundamentais que definem nossa humanidade (Magrin *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Em síntese, conforme Carvalho (2023) e Larkin (2022), a terapia gênica desponta como um dos avanços mais promissores para o tratamento da anemia falciforme, permitindo abordar a raiz genética da doença de maneira precisa e potencialmente definitiva. A partir da análise da literatura científica, observa-se que abordagens como a modulação do gene BCL11A e o uso do CRISPR-Cas9 demonstram resultados encorajadores na reativação da hemoglobina fetal (HbF), reduzindo significativamente as crises vaso-oclusivas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Os ensaios clínicos recentes evidenciam que essas terapias possuem grande potencial curativo, apresentando taxas de sucesso significativas e permitindo a redução da dependência de tratamentos paliativos, como transfusões e o uso de hidroxiureia.

Entretanto, conforme salientado por Telen (2020) e Salcedo (2021), a implementação dessas tecnologias ainda enfrenta desafios consideráveis. A segurança a longo prazo da

edição gênica, a possibilidade de efeitos *off-target* e as limitações estruturais e financeiras que restringem o acesso às terapias inovadoras são questões que precisam ser resolvidas antes que essas intervenções possam ser amplamente aplicadas. Além disso, a discussão ética sobre a manipulação do genoma humano levanta preocupações sobre os limites da ciência e as possíveis implicações da edição genética, especialmente no contexto da modificação de embriões e da criação de desigualdades biológicas entre indivíduos.

Dessa forma, a evolução da terapia gênica deve ser acompanhada de regulamentações rigorosas e um amplo debate bioético, garantindo que seu desenvolvimento beneficie os pacientes sem comprometer valores fundamentais da humanidade. Os avanços científicos devem estar alinhados a políticas públicas que possibilitem o acesso equitativo a essas terapias, evitando que apenas uma parcela privilegiada da população usufrua dos benefícios dessa revolução médica. O futuro da terapia gênica na anemia falciforme é promissor, mas seu sucesso dependerá de um equilíbrio cuidadoso entre inovação, segurança, acessibilidade e responsabilidade ética (Rós *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

- Badawy, S. M. et al. **A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy.** *Blood advances*, v. 5, n. 2, p. 570–583, 2021.
- Carvalho, T. **Discontinued CRISPR gene therapy for sickle-cell disease improves symptoms.** *Nature medicine*, v. 29, n. 11, p. 2669–2670, 2023.
- Larkin HD. **Gene Therapy for Sickle Cell Disease, β -Thalassemia Enters Regulatory Reviews.** *JAMA*. 2022;328(18):1798. doi:10.1001/jama.2022.18448.
- Magrin, E. et al. **Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial.** *Nature medicine*, v. 28, n. 1, p. 81–88, 2022.
- Makani, J.; Luzzatto, L. **Of mice and men: From hematopoiesis in mouse models to curative gene therapy for sickle cell disease.** *Cell*, v. 185, n. 8, p. 1261–1265, 2022.
- Monus, Taylor MS; Howell, Christopher M. DSc, MPAS, PA-C, MBA. **Current and emerging treatments for sickle cell disease.** *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 32(9):p 1-5, September 2019. | DOI: 10.1097/01.JAA.0000578812.47138.99.
- Rós, F. A. et al. **A systematic review of clinical trials for gene therapies for β -hemoglobinopathy around the world.** *Cytotherapy*, v. 25, n. 12, p. 1300–1306, 2023.
- Salcedo, J.; Bulovic, J.; Young, C. M. **Cost-effectiveness of a hypothetical cell or gene therapy cure for sickle cell disease.** *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 10838, 2021.
- Telen, M. J. **Curative vs targeted therapy for SCD: does it make more sense to address**

the root cause than target downstream events? Blood advances, v. 4, n. 14, p. 3457–3465, 2020.

Williams, D. A.; Esrick, E. **Investigational curative gene therapy approaches to sickle cell disease.** Blood advances, v. 5, n. 23, p. 5452, 2021.

TRATAMENTOS PARA ANSIEDADE A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues¹;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Alpha Vitória Lima Soares²;

<https://orcid.org/0009-0009-3021-6180>

Any Kaylanne Duarte De Aquino³;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Dayana Gonçalves Maciel Gomes⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2598917829437754>

Deborah Evelyn Rodrigues⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2764823216994131>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁶;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁷;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gabriela Mendes do Nascimento⁸;

<http://lattes.cnpq.br/5449716191534728>

Givaldo De Alencar Lima Júnior⁹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Iasminy Macedo¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Júlio César Silva^{*12};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Larissa Rolim de Oliveira¹³;

<http://lattes.cnpq.br/1691724345342542>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Lívia Pereira Ferreira¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0002-7822-9855>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Matheus Alexandre Bezerra Diassis¹⁷;

<https://orcid.org/0009-0009-7371-2504>

Raul Felipe Oliveira Véras¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Sara Gonçalves Vieira¹⁹;

<http://lattes.cnpq.br/3996232971684357>

Thaís Pereira Lopes²⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-1757-6685>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²¹;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²².

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição que se caracteriza por preocupações intensas e sintomas persistentes que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Diante das limitações e dos efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos convencionais, o estudo propõe a exploração de tratamentos alternativos, principalmente aqueles que utilizam produtos naturais e fitoterápicos, a exemplo da Camomila (*Matricaria recutita*), da flor de maracujá (*Passiflora incarnata*), dos canabinoides (*Cannabis sativa*) e da Erva-cidreira (*Melissa Officinalis*). A pesquisa tem como objetivo geral investigar as possibilidades terapêuticas naturais para a ansiedade avaliando sua eficácia em comparação com os métodos tradicionais. A metodologia adota uma revisão integrativa de caráter qualitativo e exploratório, abrangendo a análise de publicações disponibilizadas no Portal de Periódicos da CAPES, no período de 2016 a 2025, e no PubMed, com o filtro de publicação nos últimos 10 anos. A seleção dos estudos examina os efeitos ansiolíticos de plantas e busca aprofundar a compreensão das propriedades farmacodinâmicas dessas substâncias de modo isolado ou em combinação com terapias convencionais. Espera-se contribuir para a discussão científica e colaborar na ampliação do uso clínico dessas alternativas.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade. Fitoterápicos. Produtos alternativos. Tratamentos naturais. Transtorno de Ansiedade Generalizada.

TREATMENTS FOR ANXIETY USING NATURAL PRODUCTS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a condition characterized by intense worries and persistent symptoms that significantly impair individuals' quality of life. Given the limitations and side effects of conventional pharmacological treatments, this study explores alternative treatments, particularly those utilizing natural and herbal products such as Chamomile (*Matricaria recutita*), Passionflower (*Passiflora incarnata*), Cannabinoids (*Cannabis sativa*), and Lemon Balm (*Melissa officinalis*). The main objective of this research is to investigate natural therapeutic possibilities for anxiety, assessing their effectiveness in comparison to traditional methods. The methodology follows an integrative review with a qualitative and exploratory approach, analyzing publications available in the CAPES Journal Portal (from 2016 to 2025) and PubMed, filtered for studies published within the last ten years. The study selection examines the anxiolytic effects of plants and seeks to deepen the understanding of the pharmacodynamic properties of these substances, either in isolation or in combination with conventional therapies. This research aims to contribute to the scientific discussion and support the expansion of clinical use for these alternative treatments.

KEY-WORDS: Anxiety. Phytotherapeutics. Alternative products. Natural treatments. Generalized Anxiety Disorder.

INTRODUÇÃO

A saúde mental é considerada uma pauta de grande relevância mundial, dada a sua grande influencia no bem-estar e na qualidade de vida dos seres humanos. Os transtornos mentais mais comuns, como a ansiedade e a depressão, atingem milhões de pessoas em todo o globo, confirmando a sua alta incidência como um dos principais problemas de saúde pública atual, afetando de maneira expressiva a capacidade funcional e a produtividade dos indivíduos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Globalmente, estima-se que cerca de 284 milhões de pessoas sofram de transtornos de ansiedade, enquanto a depressão afeta aproximadamente 264 milhões de indivíduos (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2018). No Brasil, os índices são ainda mais alarmantes: a prevalência-ano de transtornos de ansiedade chega a 19,9%. Ademais, cerca de 12,9% da população brasileira apresenta transtornos de ansiedade associada com a depressão, reforçando a necessidade da elaboração de estratégias eficazes de prevenção e de tratamento para essas condições (MANGOLINI; ANDRADE; WANG, 2019).

Diante disso, a busca por tratamentos para ansiedade cresce de forma vertiginosa, especialmente por abordagens alternativas, que objetivam complementar ou substituir as intervenções medicamentosas.

A ansiedade é caracterizada por ser um sentimento de autopreservação humana, sendo inerente a esse ser e determinante para a sua sobrevivência. Porém, quando há o agravamento dos sintomas de ansiedade, afetando a capacidade de autocontrole do indivíduo, é possível diagnosticá-la como patológica (ROCHA et al.,2022).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se por manifestações de ansiedade persistentes e oscilantes ao longo do tempo, sem necessariamente serem ocasionadas por uma situação específica ou ocorrerem na forma de ataques severos. Os sintomas manifestam-se na maior parte dos dias, por períodos que podem se estender por meses ou até anos. O sintoma central pode ser definido por uma preocupação exagerada, recorrentemente acompanhada de cansaço, inquietude, irritabilidade, dificuldade de concentração, tensão muscular, insônia e sudorese (ZUARDI, 2017).

O TAG possui início precoce e gradual, com pacientes relatando frequentemente que o nervosismo e a tensão sempre fizeram parte de sua personalidade ou do estado habitual (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2008). Esse transtorno, por sua vez, é considerado um urgente problema de saúde pública no mundo, visto que é capaz de comprometer aspectos psicológicos e funcionais daqueles que são acometidos por ele, interferindo, portanto, na qualidade de vida desses indivíduos no que se refere aos âmbitos biológico e social (DIAS; ROCHA, 2017).

No Brasil, aproximadamente 9,3% da população sofre de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), fazendo com que o país ocupe o primeiro lugar no ranking global (OMS, 2017). Além disso, é importante considerar que a prevalência de transtornos de ansiedade é mais alta em mulheres, que apresentam uma taxa de 32,5%, em comparação aos homens, que possuem um índice de 21,3% (COSTA *et al.*, 2019).

Entre os tratamentos mais utilizados para esse distúrbio, é possível destacar, como intervenções farmacológicas, a utilização dos benzodiazepínicos, a exemplo do Alprazolam, o Clonazepam e o Diazepam, ou a de inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), que é o caso da Fluoxetina e da Sertralina.

Entretanto, esses tipos de medicamentos, embora sejam eficazes para muitos indivíduos, costumam apresentar efeitos colaterais indesejáveis, a sedação e a dependência, por exemplo, e podem apresentar eficácia limitada em alguns tipos de transtorno de ansiedade ou em alguns casos específicos, o que faz com que haja uma resistência por parte de clínicos e de pacientes quanto a utilização desses compostos para o tratamento (ANDREATINI, BOERNGEN-LACERDA, FILHO, 2001).

Diante disso, a desmedicalização surge como um conceito pertinente, pois considera a necessidade de diminuir as intervenções farmacológicas desproporcionais e incentivar abordagens menos invasivas, a exemplo da fitoterapia, que é capaz de proporcionar um tratamento alinhado ao saber tradicional e a autonomia do paciente (SILVA; PADILHA, 2022). Assim, faz-se necessário a exploração de tratamentos alternativos para a ansiedade, principalmente os que abordam possibilidades mais naturais e baseadas na medicina popular (ROCHA et al.,2022).

É possível definir os fitoterápicos como produtos obtidos de matéria-prima ativa vegetal, que são empregados com finalidade profilática, paliativa ou curativa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014). Sabendo disso, destaca-se a utilização de fitoterápicos, como a Camomila (*Matricaria recutita* L.), a flor de maracujá (*Passiflora incarnata*), os canabinoides(*Cannabis sativa*) e a erva-cidreira(*Melissa officinalis*), para a diminuição de atividades que provocam crises de ansiedade no Sistema Nervoso, a partir da ação ansiolítica dos flavonóides e dos alcalóides, presentes nessas espécies, haja vista que são importantes metabólitos secundários que podem modular vias e contribuir com o tratamento do transtorno de maneira promissora e com efeitos adversos reduzidos (ROCHA et al.,2022).

Além da ação isolada, esses compostos podem ser, também, combinados com a terapia de tratamentos convencionais, o que pode aumentar a eficácia e diminuir possíveis reações secundárias. A exemplo disso pode-se citar o efeito sinérgico existente entre os canabinóides e os ISRS na regulação dos níveis de serotonina e na melhora dos comportamentos associados à ansiedade (FERNANDES et al.,2024).

Esta revisão justifica-se pela eficácia de produtos naturais em relação ao tratamento da ansiedade, por meio das evidências científicas disponíveis e da análise de potencial terapêutico de fitoterápicos amplamente estudados, como a Camomila e a Passiflora, e pela necessidade do aprofundamento das propriedades farmacodinâmicas desses produtos isolados ou associados aos tratamentos farmacológicos convencionais.

A escolha desse tema também se fundamenta em uma motivação pessoal, visto que a convivência diária com a ansiedade estimula a busca por outras abordagens que apresentem uma eficácia promissora para o controle dessa condição.

Diante dessas informações, nos leva ao questionamento de como os produtos naturais e compostos naturais podem ser melhor utilizados para o tratamento da ansiedade?

Ao longo da revisão, serão discutidas as alterações fisiológicas desencadeados por esses produtos, como a modulação de neurotransmissores, e a análise dessas ações, com o intuito de identificar padrões e possíveis efeitos, enumerando, portanto, as vantagens e desvantagens desses processos. Espera-se oferecer uma perspectiva atualizada e abrangente sobre esse assunto, para auxiliar na compreensão de possibilidades e de limitações dessas alternativas na indicação por profissionais de saúde e na utilização pelos seus respectivos pacientes. Ao incorporar essas diferentes abordagens no tratamento da

ansiedade, reduz-se a dependência excessiva de medicamentos sintéticos, promovendo um processo gradativo de desmedicalização.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

O método que caracteriza esta pesquisa refere-se a uma revisão integrativa de literatura, que tem como objetivo a sintetização e a análise da produção acadêmica sobre o uso da fitoterapia no tratamento da ansiedade. Trata-se de um estudo de caráter qualitativo, focado em compreender de modo detalhado os aspectos subjetivos e as condições específicas dos estudos selecionados, e de caráter exploratório, visto que objetiva a investigação de potenciais e de limitações desse uso (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Essa revisão foi construída a partir de etapas sistemáticas, iniciando pela formulação de uma pergunta norteadora: “como os produtos naturais e compostos naturais podem ser melhor utilizados para o tratamento da ansiedade?”. Em seguida, foram definidos critérios de inclusão e de exclusão dos estudos e a seleção de descritores compatíveis para a busca nos bancos de dados.

Posteriormente, foi feita a coleta de dados por meio da leitura minuciosa dos estudos escolhidos, visando entender as evidências que existem a respeito desse tema. Por fim, os resultados foram sistematizados, realizando uma análise crítica das informações recolhidas, e a revisão foi apresentada, com o objetivo de ofertar uma visão ampla sobre as evidências referentes a utilização de produtos naturais no tratamento da ansiedade, evidenciando tanto as possibilidades quanto as limitações.

Tratamento de Dados

Os dados foram selecionados a partir de duas bases de dados: Portal de periódicos da CAPES e o PubMed.

Na base Periódicos da CAPES, foram escolhidos os descritores “ansiedade” e “tratamentos alternativos”, com filtro para publicações no período de 2016 a 2025. A busca resultou em 13 artigos, sendo que 2 estavam duplicados. Após a remoção das duplicatas, 9 artigos foram selecionados para leitura do resumo e, desses, 6 foram escolhidos para leitura na íntegra, pois apenas esses atendiam os critérios de evidenciar o uso de plantas ou fitoterápicos no tratamento da ansiedade, enfatizando os efeitos ansiolíticos desse produto.

No PubMed, a estratégia de busca foi baseada em descritores indexados no Medical Subject Headings (MeSH). Os termos empregados foram: “Plant Extracts/adverse effects”, “Plant Extracts/therapeutic use”, “Anti-Anxiety Agents/adverse effects” e “Anti-Anxiety Agents/therapeutic use”. Para a combinação dos descritores, foram utilizados os operadores

booleanos OR e AND, de modo que os termos relacionados aos extratos vegetais foram agrupados entre si, assim como os termos referentes aos agentes ansiolíticos.

Em seguida, os dois conjuntos foram combinados com os operadores OR e AND. A busca foi filtrada para publicações dos últimos 10 anos, o que resultou em 11 artigos. Desses, 7 foram selecionados para leitura do resumo e, posteriormente, 4 foram escolhidos para leitura na íntegra, enquanto os outros 3 restantes não estavam alinhados com os critérios de inclusão, pois não investigavam sobre os efeitos ansiolíticos dos extratos vegetais ou não focavam em tratamentos relacionados à fitoterapia.

Abordagem de análise dos dados

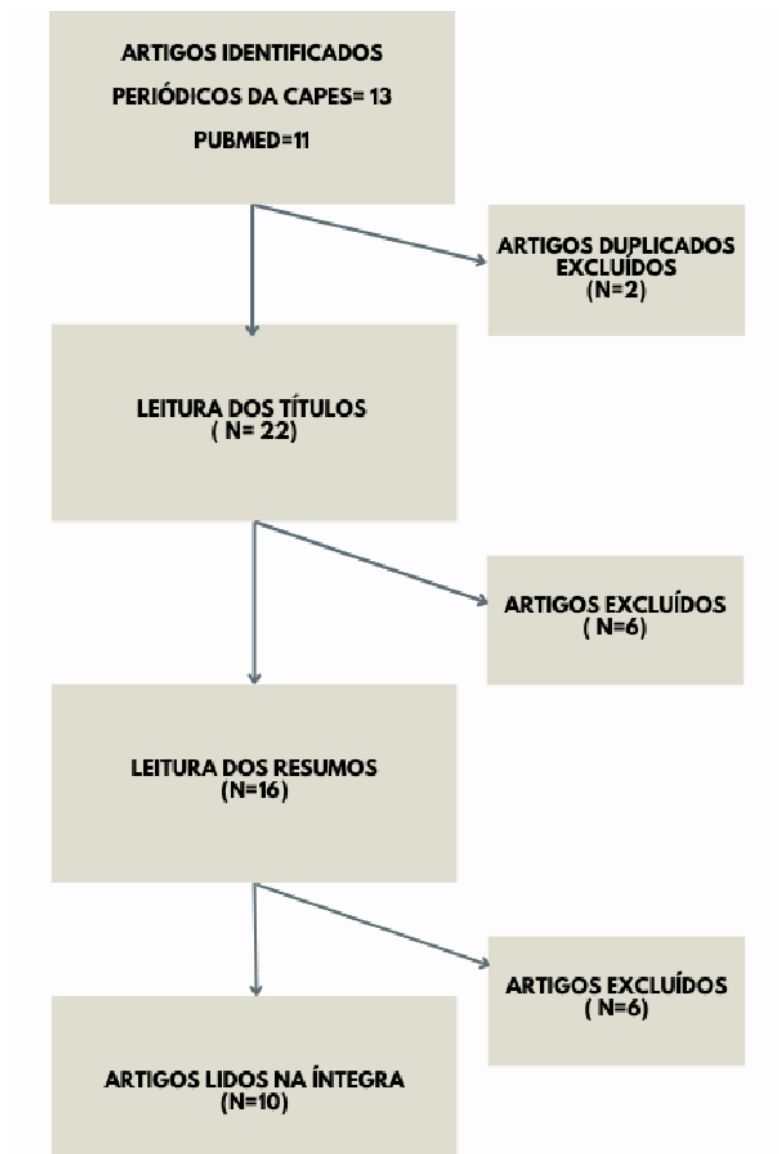
Nessa revisão foram estabelecidos critérios de inclusão e de exclusão quanto à seleção dos artigos. Foram incluídos estudos publicados em português e inglês que abordem o uso de espécies vegetais como alternativas não convencionais para o tratamento da ansiedade, dando ênfase para os que investigaram os efeitos ansiolíticos dos fitoterápicos.

Dessa maneira, essa revisão trará apenas artigos que priorizem a eficácia de plantas no manejo de sintomas de ansiedade, excluindo artigos que não abordem diretamente essa temática.

Aspectos e compromissos éticos assumidos

Devido ao fato de tratar-se de uma revisão integrativa sem identificação dos participantes do estudo, o presente estudo obedece a legislação da lei 510/16 do Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos, não sendo o mesmo indicado para análise do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), visto que se trata de uma pesquisa que ocorrerá apenas com textos científicos para revisão da literatura científica.

3.5 Fluxograma do processo de seleção dos estudos para revisão



REFERENCIAL TEÓRICO

A ansiedade sempre esteve presente na existência humana, visto que pode ser caracterizada como uma emoção humana normal que mobiliza recursos fisiológicos para promover os sentimentos de defesa e de alerta no indivíduo. Entretanto, essa, ao ocorrer de modo exagerado, não possui mais seu papel adaptativo e motivador e passa a ser definida como um estado patológico (NÓBREGA et al., 2022).

Com a intensificação demasiada da incidência da ansiedade patológica na população, alguns autores caracterizam o período contemporâneo como a Idade da Ansiedade, pois esse transtorno consegue ser associado ao comportamento acelerado e exigente que é imposto aos seres humanos atualmente e que desencadeia o sentimento ansioso em níveis desproporcionais e a longo prazo (LENHARDT; CALVETTI, 2017).

Entre os transtornos de ansiedade mais comuns, destaca-se o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), que se apresenta como uma preocupação contínua e

excessiva, acompanhada por manifestações físicas relacionadas à hiperatividade do sistema nervoso autônomo (ZUARDI, 2017).

Os tratamentos convencionais desse transtorno estão baseados em estratégias farmacológicas e psicoterápicas (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001). Essas possuem um grau de eficácia considerável, porém podem apresentar algumas limitações ou ainda efeitos colaterais, trazendo prejuízos ao paciente (NÓBREGA et al., 2022). Esse contexto enfatiza exatamente a discussão a respeito da desmedicalização e do uso de tratamentos alternativos considerados menos agressivos.

Entre as medidas não convencionais destacam-se o uso de fitoterápicos, que utilizam compostos naturais extraídos da camomila (*Matricaria recutita*), da flor de maracujá (*Passiflora incarnata*), dos canabinoides (*Cannabis sativa*) e da erva-cidreira (*Melissa officinalis*), por exemplo, para atuar na regulação de neurotransmissores associados à ansiedade, com a vantagem de apresentarem menos efeitos adversos, o que demonstra o relevante potencial terapêutico existente nesses produtos naturais (HAYBAR et al., 2018; MAO et al., 2016; PEIXOTO et al., 2020; CANELLA et al., 2019).

Esta seção explora o TAG, os tratamentos convencionais, a abordagem da desmedicalização e as evidências científicas que conduzem a utilização de fitoterápicos no controle da ansiedade.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

A preocupação contínua e extrema acompanhada de sintomas físicos, como taquicardia, insônia, sudorese e dificuldade de relaxar, é a característica elementar do Transtorno de Ansiedade Generalizada. Além disso, é fundamental para confirmar o diagnóstico que esses sintomas interfiram nas atividades cotidianas do indivíduo ou causem um sofrimento significativo (ZUARDI, 2017).

É importante destacar a divisão em sintomas físicos e psíquicos que a sensação desse transtorno pode causar. Referente aos sintomas psíquicos, os principais são: apreensão, dificuldade de concentração, despersonalização, nervosismo e insegurança. Quanto aos sintomas físicos, esse podem ser subdivididos em outras 4 formas: autonômicos, a exemplo da taquicardia e da vasoconstrição; musculares, como a contratura, o tremor e a tensão; cinestésicos, que são os calafrios e as ondas de calor; e respiratórios, como é o caso da sensação de sufocamento (FAGUNDES *et al.*, 2024). Ademais, é bastante comum a associação ou superposição de transtornos ansiosos a transtornos depressivos, o que faz com que o paciente, além de se preocupar com eventos futuros, sejam críticos, também, em relação à sua atuação em eventos do passado (ZUARDI, 2017).

De acordo com o estudo Epidemiologia dos Transtornos de Ansiedade: Carga Global e Associações Sociodemográficas realizado por Javaid e colaboradores (2023), o Brasil apresentou um aumento notável de casos de ansiedade entre 1990 e 2019, visto que

na década de 1990 eram 5.894 casos por 100.000 habitantes, e em 2019, esse valor se elevou para 7.410 casos por 100.000 habitantes. Além disso, essa pesquisa demonstra que as mulheres brasileiras possuem uma prevalência 1,66 vezes maior de transtornos de ansiedades, quando comparadas aos homens brasileiros. Esses dados revelam a persistência do Brasil entre os países com as taxas mais alarmantes de transtornos de ansiedade no mundo, confirmando a necessidade de maior atenção a esse tema na saúde pública (JAVAID *et al.*, 2023).

Tratamentos Convencionais Para Ansiedade

O tratamento convencional do Transtorno de Ansiedade Generalizada é fundamentado no uso de intervenções farmacológicas e de terapia psicológica (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001).

O modelo terapêutico existente mais indicado para o tratamento do TAG é a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), que tem como objetivo a conscientização do indivíduo diante da percepção e do processamento da realidade em que vive, auxiliando na construção de habilidades que proporcionem o manejo das características mais frequentes da ansiedade generalizada, como a baixa autoestima para solucionar contextos adversos e a existência de crenças negativas diante das situações (LENHARDT; CALVETTI, 2017). Além disso, estratégias como meditação e terapias de relaxamento, também são associadas aos tratamentos convencionais como possibilidades que auxiliam na diminuição dos sintomas.

Quanto à ação farmacológica, a primeira linha da abordagem medicamentosa utilizada são os inibidores de recaptação da serotonina (ISRS), em que os mais usados são a sertralina, a fluoxetina, a paroxetina e o escitalopram, ou os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (ISRSN), tendo a venlafaxina e a duloxetina como os mais comuns. Outra classe que pode ser utilizada, principalmente em casos em que há a necessidade de redução imediata dos sintomas, são os benzodiazepínicos. Ambas as linhas medicamentosas, apesar de demonstrarem efetividade em propor a ação ansiolítica, possuem fortes efeitos adversos, como náuseas, disfunção sexual, insônia e sintomas rebote, além de apresentarem propensão ao desenvolvimento de dependência (FAGUNDES *et al.*, 2024). É importante destacar que a ação farmacológica deve ser sempre combinada com o tratamento psicoterápico.

Diante dos efeitos colaterais mencionados, enfatiza-se a busca por tratamentos alternativos, focados na desmedicalização e na utilização de produtos naturais, visto que existem estudos indicando que algumas abordagens não farmacológicas podem demonstrar resultados eficazes, quando comparados aos resultados medicamentosos, em especial em casos mais leves ou moderados desse transtorno, o que confirma a necessidade da adoção de uma abordagem específica e personalizada para cada paciente (ROCHA *et al.*, 2022).

Desmedicalização e o Uso de Fitoterápicos no Tratamento da Ansiedade

A medicalização excessiva pode provocar a dependência de fármacos e a perda da autonomia individual diante da administração da própria saúde. Essa prática tem se expandido principalmente com a grande influência da indústria farmacêutica, provocando o crescimento da prescrição de medicamentos de modo exagerado e desproporcional para condições que poderiam ser mediadas por meio de cuidados menos invasivos. Esse comportamento, além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes, visto que pode provocar efeitos colaterais e dependência química, reafirma o pensamento de que problemas psicossociais são exclusivamente solucionados com a intervenção medicamentosa (FRAZÃO; MINAKAWA, 2018).

A desmedicalização consiste na redução da dependência de medidas farmacológicas tradicionais, a partir da busca de estratégias alternativas que proporcionem um tratamento mais natural e menos agressivo. A fitoterapia, prática terapêutica referente a utilização de plantas medicinais para a prevenção e o tratamento de condições de saúde, tem se destacado como uma grande aliada ao modo de cuidado alternativo, contribuindo, portanto, para o incentivo à desmedicalização, em especial na Atenção Primária à Saúde. Além disso, a adoção de fitoterápicos pode ser, também, associada a utilização de psicofármacos tradicionais, ofertando a minimização das reações colaterais e a personalização de um tratamento eficaz para o paciente (SILVA; PADILHA, 2022).

No âmbito do TAG, há recorrência do uso desmedido de benzodiazepínicos e de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), que são eficazes quanto ao controle do transtorno, mas provocam outros efeitos adversos. Diante dessa problemática, a utilização de espécies vegetais com princípios fitoterapêuticos se mostra como uma alternativa a ser explorada. Entre os fitoterápicos existentes, é possível destacar a *Passiflora incarnata*, que possui ampla utilização no tratamento desse transtorno, visto que apresenta ações antitérmica, analgésica, antiespasmódica e anti-inflamatória (CALIXTO; FINARDI; NOLDIN, 2024).

Além da flor de maracujá (*Passiflora incarnata*), pode-se destacar outras plantas medicinais, como a erva-cidreira (*Melissa officinalis*), que, devido a alta taxa de citral, mirceno, limoneno e carvona presente em sua composição química, promove a ação calmante, aliviando e tratando sintomas relacionados à ansiedade e ao nervosismo (SILVA; GOMES; SIQUEIRA, 2021).

É importante destacar, também, a Camomila (*Matricaria recutita*), que possui o flavonóide apigenina, capaz de ligar-se com os receptores GABA e GLU(Glutamato) e, portanto, atua de forma semelhante aos benzodiazepínicos, e os Canabinoides (*Cannabis sativa*), que possuem alto potencial ansiolítico, tendo como principal função de neuromodulação a capacidade de proporcionar efeitos que alteram a percepção da ansiedade sem interferir na cognição (ROCHA et al., 2022; PEIXOTO et al., 2020).

Evidências Científicas sobre os Tratamentos Naturais para Ansiedade

Inúmeras pesquisas têm analisado a utilização de alternativas naturais para o tratamento da ansiedade, em especial as espécies vegetais *Melissa officinalis* (erva-cidreira), *Cannabis sativa* (canabinoides), *Matricaria recutita* (camomila) e *Passiflora incarnata* (flor do maracujá). Entretanto, para que os resultados desses estudos sejam aplicados de forma mais ampla, mantendo a viabilidade e a coerência, é preciso considerar, além dos grandes avanços já ocorridos nessa área científica, as limitações existentes (HAYBAR et al., 2018; MAO et al., 2016; PEIXOTO et al., 2020; CANELLA et al., 2019).

A erva-cidreira (*Melissa officinalis*) é utilizada de modo abrangente como um fitoterápico bastante resolutivo, visto que possui grande potencial ansiolítico, devido à presença de compostos como o ácido rosmarínico e os terpenoides. Testes com camundongos demonstraram efeitos ansiolíticos relevantes em ensaios de labirinto elevado, com resultados semelhantes a aplicação de benzodiazepínicos. Já em outros testes, a exemplo do ensaio em campo aberto, os resultados foram menos significativos. Um dos pontos positivos desse estudo é a baixa toxicidade presente nessa espécie vegetal, porém existem limitações quanto à padronização de extratos utilizados, ocasionadas pela variabilidade na composição química das plantas de diferentes localidades (SILVA; GOMES; SIQUEIRA, 2021).

Peixoto et al. (2020) afirmou que os canabinoides (*Cannabis sativa*) apresentaram um perfil seguro e resultados promissores no manejo da ansiedade. Além disso, esse estudo evidencia que os canabinoides não demonstram efeitos adversos relevantes e possuem boa tolerância. Entretanto, as pesquisas que envolvem a *Cannabis sativa* encontram obstáculos, a exemplo da pouca quantidade de estudos clínicos mais avançados e das restrições legais severas existentes em diversos países, o que impulsiona a dificuldade de condução dessa área de pesquisa.

Rocha et al. (2022) destaca que a camomila (*Matricaria recutita*), rica em flavonoides, a exemplo da apigenina, é capaz de apresentar características ansiolíticas, a partir da modulação dos receptores GABA. Pesquisas randomizadas utilizando extratos dessa espécie evidenciaram diminuições consideráveis nos sintomas de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). É importante observar também que testes psicofarmacológicos em camundongos reiteram seu efeito tranquilizante. Porém, a escassez de ensaios clínicos de duração estendida e a ausência da padronização do preparo dos extratos comprometem a obtenção de resultados mais abrangentes.

Já em estudos que utilizam a flor do maracujá (*Passiflora incarnata*) há a constatação que essa planta medicinal é uma alternativa de alta eficácia em relação às substâncias ansiolíticas sintéticas, o que demonstra um importante avanço na área dos fitoterápicos. Essa espécie vegetal atua diretamente no sistema nervoso central, atenuando os sintomas de ansiedade e não apresentando tantos efeitos colaterais como os fármacos artificiais. Contudo, é preciso considerar que há algumas limitações, devido à existência da

necessidade de padronização de doses e de formulações fitoterápicas, além de um maior conhecimento referente aos tratamentos para ansiedade por parte da população (MARTINS DE OLIVEIRA; PEREIRA DE MENEZES FILHO; PORFIRO, 2020).

Em resumo, os tratamentos alternativos para ansiedade, utilizando os produtos naturais, possuem um potencial encorajador, mas que necessitam de análises mais minuciosas e precisas para assegurar sua confiabilidade e eficácia em um ambiente clínico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa seção analisa os principais achados sobre a utilização de fitoterápicos para a ansiedade, considerando as evidências científicas disponíveis. A discussão baseia-se resultados obtidos quanto a utilização, principalmente, da camomila, da erva-cidreira, da flor de maracujá e dos canabinoides, destacando suas potencialidades e limitações, além das implicações para prática médica.

Síntese de Evidências Encontradas

Os estudos avaliados demonstraram que os tratamentos naturais para ansiedade baseados na utilização de fitoterápicos, apresentaram resultados promissores na modulação dos sintomas desse transtorno.

A erva-cidreira (*Melissa officinalis*), por exemplo, mostrou-se eficaz na diminuição da ansiedade e do estresse, a partir da atuação nos sistemas setotoninérgico e GABAérgico, além da redução dos níveis de corticosterona, que é um biomarcador do estresse (HAYBAR et al., 2018; SILVA; GOMES; SIQUEIRA, 2021).

Pesquisas similares sugerem que a camomila (*Matricaria chamomilla*) auxilia na regulação da biologia do estresse, ofertando uma melhora dos sintomas do TAG, visto que é capaz de modular os níveis de cortisol ao longo do dia (KEEFE et al., 2018). Além disso, a flor de maracujá (*Passiflora incarnata*) apresentou resultados positivos no controle da ansiedade e dos distúrbios do sono, principalmente em pacientes que passaram por redefinições psicológicas devido a doenças crônicas (CANELLA et al., 2019).

É importante destacar, também a atuação do canabidiol (CBD), um dos compostos mais relevantes da *Cannabis sativa*, que demonstrou eficácia semelhante a dos benzodiazepínicos no manejo da ansiedade, porém com uma incidência mais baixa de efeitos colaterais e sem riscos consideráveis de dependência (PEIXOTO et al., 2020). A partir desses achados, possível perceber, portanto, as possibilidades existentes nos tratamentos baseados na fitoterapia como alternativas ou complementos aos medicamentos sintéticos.

Limitações dos Estudos Analisados

Apesar dos resultados benéficos encontrados a partir das pesquisas, existem algumas limitações nos materiais avaliados que devem ser consideradas. Grande parte dos ensaios clínicos apresentam amostras reduzidas, o que impede a generalização dos resultados. Outro fator importante a ser considerado é a ausência de grupos controle placebo em alguns estudos, o que compromete a confiabilidade das evidências e dificulta a determinação exata dos efeitos gerados pelos fitoterápicos diante do controle da ansiedade. Além disso, a falta de padronização de formulações e de dosagens pode ocasionar variações nos resultados das diferentes pesquisas, interferindo na consistência dos achados. Diante disso, para que ocorra uma maior legitimação e aceitação desse tipo de opção terapêutica para o manejo dos transtornos de ansiedade, é necessário a realização de novas pesquisas que consigam superar as limitações destacadas.

Tabela 1 – Efeitos da utilização de fitoterápicos para a ansiedade.

Achados principais	Título	Autor
O estudo analisou os efeitos da suplementação de 3g diários de <i>Melissa officinalis</i> ou placebo em 80 pacientes com angina estável crônica (ACS) durante 8 semanas. O resultado indicou uma diminuição considerável nos níveis de depressão, de ansiedade, de estresse e de distúrbios do sono no grupo que fez o uso da espécie vegetal em comparação com o grupo controle. A partir disso, pode-se concluir que a ingestão da erva-cidreira (<i>Melissa officinalis</i>) pode ser uma intervenção complementar diante do manejo dos sintomas psicológicos em pacientes com ACS.	The effects of <i>Melissa officinalis</i> supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina	HAYBAR, Habib et al.;2018.
A pesquisa avaliou as alterações no cortisol salivar de 45 indivíduos no período de terapia com o extrato de camomila em pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em níveis moderados a grave. Os resultados demonstraram que a melhora sintomática do TAG foi consideravelmente relacionada com o aumento do cortisol matinal e com uma maior redução do cortisol ao longo do dia. Esses fatores estão intimamente associados à normalização da biologia do estresse, o que demonstra o potencial positivo da <i>Matricaria chamomilla</i> .	An Exploratory Study of Salivary Cortisol Changes During Chamomile Extract Therapy of Moderate to Severe Generalized Anxiety Disorder	KEEFE, John R. et al.;2018.

<p>Esse estudo, de caráter qualitativo de fenomenológico, observou as experiências de 8 pacientes, entre 48 e 80 anos, com a utilização do extrato etanólico da flor de maracujá (<i>Passiflora incarnata</i>). As avaliações resultaram em três tipos de narrativas referentes ao uso da espécie vegetal: (1) pacientes que redefiniram suas prioridades e alcançaram a calma, (2) pacientes que mantiveram seu comportamento, mas que se sentiram mais calmos, e (3) pacientes que não relataram modificações significativas. A partir desses resultados, é possível sugerir que essa planta medicinal pode ser capaz de modular a ansiedade, os distúrbios do sono e a inquietação.</p>	<p>Patients' experiences attributed to the use of <i>Passiflora incarnata</i>: a qualitative, phenomenological study.</p>	<p>CANELLA, Claudia et al.;2019.</p>
<p>A pesquisa observou o uso da camomila a longo prazo na prevenção de sintomas do TAG. O estudo fez um comparativo entre a ingestão da camomila (1500 mg/dia) com o placebo. O resultado foi redução significativa dos sintomas do transtorno, porém não obteve significância estatística suficientemente relevante na redução da taxa de recaída, quando comparada ao placebo, o que significa que, apesar da camomila ter auxiliado no alívio dos sintomas, não foi comprovado que ela previne recaídas.</p> <p>Além disso, é importante destacar que pacientes que continuaram com o uso da espécie vegetal demonstraram melhora no bem-estar psicológico e redução da pressão arterial e do peso corporal, o que indica benefícios adicionais dessa ingestão.</p>	<p>Long-term Chamomile (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial</p>	<p>MAO, Jun J. et al.;2018</p>
<p>O artigo faz uma revisão sobre o uso da <i>Passiflora incarnata</i> como um tratamento alternativo, viável e acessivo do transtorno de ansiedade generalizada. Adotando uma abordagem qualitativa e descritiva, esse estudo evidencia a eficácia dessa espécie vegetal na ação ansiolítica, comparando-a com a ação de medicamentos farmacológicos, que costumam apresentar maiores efeitos adversos e riscos de dependência. Além disso, a pesquisa aborda a necessidade de mais pesquisas para a obtenção da validação e da padronização do uso dessa planta em contextos clínicos.</p>	<p>Uso da <i>Passiflora incarnata</i> L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada</p>	<p>MARTINS DE OLIVEIRA, Lucas; PEREIRA DE MENEZES FILHO, Antonio Carlos; PORFIRO, Cinthia Alves.;2020.</p>

<p>Este artigo revisou evidências científicas a respeito do uso de Cannabis sativa, evidenciando o composto canabidiol (CBD) presente nessa espécie, como um tratamento não convencional ao controle da ansiedade em comparação aos benzodiazepínicos (BZD). O estudo delimitou pesquisas publicadas entre 2016 e 2020, destacando o canabidiol como um composto de perfil seguro e adequado, além de boa tolerabilidade e de efeitos ansiolíticos promissores, visto que há a menor recorrência de efeitos colaterais em relação aos medicamentos sintéticos BZD. Conclui-se, portanto, o potencial existente no canabidiol como uma possível intervenção alternativa para o tratamento de transtornos de ansiedade, sendo necessário a organização de mais estudos para definir padronizações.</p>	<p>Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos</p>	<p>PEIXOTO, Luana dos Santos Fonseca et al.;2020.</p>
<p>A pesquisa faz uma revisão de literatura sobre a utilização de espécies vegetais no tratamento de ansiedade e de depressão, evidenciando o potencial de fitoterápicos como um tratamento alternativo viável diante dos medicamentos sintéticos, especialmente devido à menor ocorrência de efeitos adversos. Foram analisadas plantas medicinais como <i>Hypericum perforatum L.</i>, <i>Passiflora incarnata L.</i>, <i>Melissa officinalis L.</i>, <i>Chamomilla recutita L.</i>, entre outras. Todas tiveram como resultado eficácia terapêutica, com descrições que confirmam suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas.</p>	<p>Plantas Mediciniais no Tratamento de Ansiedade e Depressão: Uma Revisão</p>	<p>NOBREGA, José Cândido da Silva et al.; 2022.</p>
<p>O artigo revisa a aplicação da homeopatia no tratamento da ansiedade, evidenciando espécies como Ginkgo biloba (árvore-avenca), Gelsemium sempervirens (jasmim-carolina) e Ignatia amara (fava de Santo Inácio). Evidências experimentais sugerem que essas plantas apresentam efeitos ansiolíticos e são promissoras na modulação de respostas emocionais. O estudo também destaca que, mesmo sendo uma possibilidade, a homeopatia ainda necessita de estudos clínicos mais aprofundados para a consolidação de sua eficácia.</p>	<p>Homeopatia no Tratamento da Ansiedade</p>	<p>ZAMBERLAM, Cláudia Raquel; SANTOS, Adauto Luiz dos.; 2021.</p>

<p>Essa pesquisa fez uma revisão da literatura científica entre 2000 e 2022 referente ao uso da camomila no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Foram avaliados 16 estudos, incluindo ensaios clínicos e pré-clínicos. O resultado dessa análise</p>	<p>Uma revisão bibliográfica sobre a utilização da Camomila (<i>Matricaria recutita</i> L.) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada</p>	<p>ROCHA, Natasha Alves et al.;2022.</p>
<p>demonstra que os flavonoides presentes na <i>Matricaria recutita</i>, principalmente a apigenina, são os principais responsáveis pelos efeitos ansiolíticos, valendo-se de mecanismos similares aos dos benzodiazepínicos, mas com o potencial de não apresentar efeitos adversos graves.</p>		
<p>O artigo analisa a ação da erva-cidreira como uma alternativa ao tratamento convencional da ansiedade, que costuma ser baseado em intervenções farmacológicas. Essa espécie apresenta compostos bioativos, a exemplo de terpenos e de fenilpropanoides, que possuem efeitos ansiolíticos e sedativos. Ensaios com animais demonstraram o potencial do uso da <i>Melissa officinalis</i> na redução de sintomas de ansiedade de maneira semelhante aos benzodiazepínicos, sem modificar significativamente a atividade motora. Além disso, sua utilização no formato de infusão tem eficácia comprovada, validando-a como uma alternativa acessível e segura.</p>	<p>Tratamento alternativo para ansiedade à base da planta medicinal <i>Melissa officinalis</i> (erva- cidreira) - uma revisão de literatura</p>	<p>SILVA, Maria Jacielma da; GOMES, Maria Letycia Bezerra; SIQUEIRA, Lidiany da Paixão.;2021.</p>

CONCLUSÃO

Com base na revisão bibliográfica realizada, identificou-se a importância e o potencial terapêutico dos tratamentos alternativos, especialmente os fitoterápicos, no manejo da ansiedade. A partir da presente literatura revisada, foi verificado que espécies vegetais, principalmente a camomila (*Matricaria recutita*), a flor de maracujá (*Passiflora incarnata*), os canabinoides (*Cannabis sativa*) e a erva-cidreira (*Melissa officinalis*) possuem efeito ansiolítico considerável, atuando com grande eficácia na modulação de neurotransmissores referentes ao estresse e à ansiedade (HAYBAR et al., 2018; MAO et al., 2016; PEIXOTO et al., 2020; CANELLA et al., 2019).

As pesquisas desta revisão demonstraram que essas plantas medicinais são capazes de reduzir os sintomas de ansiedade e possuem menores efeitos adversos, quando comparadas com as intervenções farmacológicas, a exemplo dos benzodiazepínicos e dos e

inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS). Entretanto, ainda existem algumas barreiras que atualmente impedem a ampliação do uso clínico desses fitoterápicos, como a necessidade de padronização das dosagens e a realização de ensaios mais abrangentes que consigam validar, de maneira ampla, as propriedades existentes nessas espécies.

A busca por essas alternativas diante do manejo da ansiedade reitera a relevância da desmedicalização e da necessidade de considerar tratamentos menos invasivos e de menor risco, alinhando essas percepções ao saber tradicional e a autonomia do paciente. Dessa forma, espera-se que este estudo contribua para a ampliação da discussão desse tema e para o incentivo de novas pesquisas futuras, consolidando a eficácia desses fitoterápicos e expandindo as possibilidades de tratamento da ansiedade.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico*. Brasília: ANVISA, 2014.

ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli; ZORZETTO FILHO, Dirceu. *Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras*. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 23, n. 4, p. 233-242, dez. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462001000400011>. Acesso em: 20 nov. 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. *Transtornos de ansiedade: diagnóstico e tratamento*. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Elaboração final: 24 jan. 2008. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/transtornos-de-ansiedade-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso em: 1 fev. 2025.

CALIXTO, Maria Eduarda; FINARDI, Julia; NOLDIN, Vânia Floriani. *O uso de passiflora no tratamento dos distúrbios de ansiedade em tempos de pós-COVID-19: Uma revisão integrativa*. Research, Society and Development, v. 13, n. 1, p. e1713144649, 4 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i1.44649>. Acesso em: 20 nov. 2024.

CANELLA, Claudia *et al.* Patients' experiences attributed to the use of Passiflora incarnata: A qualitative, phenomenological study. Journal of Ethnopharmacology, v. 231, p. 295-301, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.022>. Acesso em: 5 fev. 2025.

COSTA, Camilla Oleiro da *et al.* *Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos*. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 68, n. 2, p. 92-100, jun. 2019.

DIAS, Alanna Caroline De Jesus. *POTENCIAL ANSIOLÍTICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE LIPPIA BROMELYANA MOLDENKE (VERBENACEAE) EM CAMUNDONGOS*. Anais dos Seminários de Iniciação Científica, n. 21, 1 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.13102/semic.v0i21.2346>. Acesso em: 20 nov. 2024.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>. Acesso em: 20 nov. 2024.

FAGUNDES, Amanda Martins *et al.* *Transtorno de ansiedade generalizada: revisão de literatura*. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 01-11, mar./abr. 2024. Disponível em: <https://www.brazilianjournalofhealthreview.com>. Acesso em: 2 fev. 2025.

FRAZÃO, Paulo; MINAKAWA, Marcia Michie. *Medicalização, desmedicalização, políticas públicas e democracia sob o capitalismo*. Trabalho, Educação e Saúde, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 407-430, maio/ago. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-7746-sol00123>. Acesso em: 2 fev. 2025.

HAYBAR, Habib *et al.* The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. Clinical Nutrition ESPEN, v. 26, p. 47-52, ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.04.015>. Acesso em: 5 fev. 2025.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle: University of Washington, 2018. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: 13 fev. 2025.

JVAID, Syed Fahad; HASHIM, Ibrahim Jawad; HASHIM, Muhammad Jawad; STIP, Emanuel; SAMAD, Mohammed Abdul; AHBABI, Alia Al. *Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations*. Middle East Current Psychiatry, v. 30, n. 44, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00315-3>. Acesso em: 2 fev. 2025.

KEEFE, John R. *et al.* An exploratory study of salivary cortisol changes during chamomile extract therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. Journal of Psychiatric Research, v. 96, p. 189-195, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.011>. Acesso em: 5 fev. 2025.

LENHARDT, Gabriela; CALVETTI, Prisca Ücker. *Quando a ansiedade vira doença? Como tratar transtornos ansiosos sob a perspectiva cognitivo-comportamental*. Aletheia, Santa Cruz do Sul, v. 50, n. 1-2, p. 111-122, jan./dez. 2017. Disponível em: <https://www.periodicos.unisc.br/index.php/aletheia>. Acesso em: 2 fev. 2025.

MANGOLINI, V. I.; ANDRADE, L. H.; WANG, Y. P. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil: uma revisão de literatura. *Revista de Medicina (São Paulo)*, São Paulo, v. 98, n. 6, p. 415-422, nov./dez. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i6p415-422>. Acesso em: 13 fev. 2025.

MAO, Jun J. *et al.* Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. Phytomedicine, v. 23, n. 14, p. 1735-1742, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.012>. Acesso em: 5 fev. 2025.

MARTINS DE OLIVEIRA, Lucas; PEREIRA DE MENEZES FILHO, Antonio Carlos; PORFIRO, Cinthia Alves. *Uso da Passiflora incarnata L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada*. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, p. e2349119487, 12 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9487>. Acesso em: 3 fev. 2025.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. P.; GALVÃO, C. M. *Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem*. Texto & Contexto - Enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out./dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 4 fev. 2025.

NOBREGA, José Cândido da Silva *et al.* Plantas medicinais no tratamento de ansiedade e depressão: Uma revisão. Research, Society and Development, v. 11, n. 1, p. e5511124024, 11 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24024>. Acesso em: 5 fev. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Depressão e outros transtornos mentais comuns: estimativas globais de saúde*. Genebra: OMS, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris>. Acesso em: 20 nov. 2024.

PEIXOTO, Luana dos Santos Fonseca *et al.* *Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos*. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 7, p. 50502-50509, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-631>. Acesso em: 3 fev. 2025.

ROCHA, Natasha Alves *et al.* *Uma revisão bibliográfica sobre a utilização da Camomila (Matricaria recutita L.) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada*. Research, Society and Development, v. 11, n. 5, p. e56811528680, 16 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28680>. Acesso em: 20 nov. 2024.

SANTOS, Brenda Winona dos *et al.* *Uma revisão sistemática e mapa de lacunas de evidências dos efeitos clínicos em faixas terapêuticas de canabinoides orais para ansiedade em adultos*. CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES, v. 17, n. 6, p. e7804, 25 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.6-304>. Acesso em: 20 nov. 2024.

SILVA, Artur Alves da; PADILHA, Wandson Alves Ribeiro. *Fitoterapia e desmedicalização na Atenção Primária à Saúde: um caminho possível?* Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Rio de Janeiro, v. 17, n. 44, p. 2521, jan./dez. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.5712/rbmfc17\(44\)2521](https://doi.org/10.5712/rbmfc17(44)2521). Acesso em: 2 fev. 2025.

SILVA, Maria Jacielma da; GOMES, Maria Letycia Bezerra; SIQUEIRA, Lidiany da Paixão. *Tratamento alternativo para ansiedade à base da planta medicinal Melissa officinalis (erva-cidreira) □ uma revisão de literatura*. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, e532101422349, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22349>. Acesso em: 2 fev. 2025.

ZAMBERLAM, Cláudia Raquel; SANTOS, Adauto Luiz dos. HOMEOPATIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 2, p. 25, 19 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i2.705>. Acesso em: 5 fev. 2025.

ZUARDI, Antonio W. *Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada*. Medicina (Ribeirão Preto, Online), v. 50, supl. 1, p. 51-55, jan./fev. 2017. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp>. Acesso em: 2 fev. 2025.

Iarny Silvestre De Alencar¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Ana Geórgia Amaro Alencar Bezerra Matos²;

<https://orcid.org/0000-0003-3478-1573>

Adrielen Vieira Santos³;

<https://orcid.org/0009-0005-6470-2655>

Alphia Vitória Lima Soares⁴;

<https://orcid.org/0009-0009-3021-6180>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues⁵;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁶;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Cris Maria Aureliano Marques Albuquerque⁷;

<https://orcid.org/0009-0007-7808-0476>

Deborah Evelyn Rodrigues⁸;

<http://lattes.cnpq.br/2764823216994131>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁹;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Francisca Germana da Silva Sales¹¹;

<https://orcid.org/0009-0003-9897-1728>

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹²;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Janês Inês de Brito¹³;

<http://lattes.cnpq.br/0681234870253573>

Júlio César Silva*¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/0395579865939862>

Luís Pereira-de-Morais¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0001-6659-2502>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Paula Patrícia Marques Cordeiro¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8117>

Raul Felipe Oliveira Véras²⁰;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Sarah Laís da Silva Rocha²¹;

<https://orcid.org/0000-0002-0346-0913>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²²;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²³.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: A metástase transplacentária de células cancerígenas maternas para o feto é um evento raro, mas de grande impacto clínico. Ocorre quando células neoplásicas maternas atravessam a barreira placentária, atingem a circulação fetal e se estabelecem em órgãos do feto. Esse fenômeno é frequentemente subdiagnosticado e pode comprometer gravemente a sobrevivência neonatal. O presente estudo teve como objetivo analisar os casos documentados de metástase transplacentária, identificando os tipos de câncer maternos mais associados ao fenômeno, os mecanismos de disseminação e os desfechos clínicos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa. A pesquisa foi realizada nas bases de dados BVS e PubMed, utilizando os descritores “Neoplasm Metastasis”, “Pregnancy”, “Placenta” e “Maternal-Fetal Exchange”, combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos de caso que descreveram metástases placentárias documentadas em recém-nascidos. Foram selecionados 13 estudos de caso, abrangendo 12 artigos. O melanoma foi o tipo de câncer materno mais frequentemente associado à metástase transplacentária, seguido pelas leucemias e pelos carcinomas do colo do útero e pulmão. Os mecanismos envolvidos incluem disseminação hematogênica e evasão imunológica fetal. O prognóstico neonatal variou significativamente, com alta taxa

de mortalidade em neoplasias agressivas. A metástase transplacentária representa um desafio diagnóstico e terapêutico significativo. O reconhecimento precoce e a padronização de condutas são essenciais para melhorar os desfechos neonatais. Estudos futuros são necessários para elucidar fatores de risco maternos e fetais, bem como para otimizar estratégias terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Metástase transplacentária. Câncer materno. Neoplasia fetal. Placenta. Oncologia perinatal.

MOTHER-TO-CHILD METASTASIS: A REVIEW OF CASE STUDIES

ABSTRACT: Transplacental metastasis of maternal cancer cells to the fetus is a rare but clinically significant event. It occurs when maternal neoplastic cells cross the placental barrier, enter fetal circulation, and establish themselves in fetal organs. This phenomenon is often underdiagnosed and can severely impact neonatal survival. This study aimed to analyze documented cases of transplacental metastasis, identifying the maternal cancer types most associated with the phenomenon, the mechanisms of dissemination, and clinical outcomes. This is an integrative literature review with a qualitative approach. The research was conducted in the BVS and PubMed databases using the descriptors “Neoplasm Metastasis,” “Pregnancy,” “Placenta,” and “Maternal-Fetal Exchange,” combined with Boolean operators. Case studies describing documented placental metastases in newborns were included. A total of 13 case studies from 12 articles were selected. Melanoma was the most frequently associated maternal cancer type, followed by leukemia and cervical and lung carcinomas. The mechanisms involved include hematogenous dissemination and fetal immune evasion. Neonatal prognosis varied significantly, with a high mortality rate in aggressive neoplasms. Transplacental metastasis represents a significant diagnostic and therapeutic challenge. Early recognition and standardized management are essential to improving neonatal outcomes. Future studies are needed to elucidate maternal and fetal risk factors and optimize therapeutic strategies.

KEY-WORDS: Transplacental metastasis. Maternal câncer. Fetal neoplasia. Placenta. Perinatal oncology.

INTRODUÇÃO

Apesar de incomum, a disseminação de células cancerígenas da mãe para o feto através da placenta, conhecida como transmissão transplacentária de neoplasias, apresenta um desafio clínico significativo, porque a placenta geralmente protege o bebê contra substâncias prejudiciais, mas, em casos raros, as células malignas conseguem atravessá-la durante a gravidez, configurando um evento complexo e preocupante (Benoit et al., 2021).

A passagem do câncer de mãe para filho é um acontecimento atípico e estima-se que ocorra em aproximadamente 1 feto para cada 500.000 mães com neoplasia. Apenas 18 casos foram registrados em que a transferência do tumor ocorreu de forma vertical entre a genitora e o filho. Além disso, a complicação do câncer na gravidez é uma ocorrência singular em que a incidência é de aproximadamente 1 em 1.000 gestações (Sánchez; Castillo, 2007).

A progressão metastática transplacentária caracteriza-se pela disseminação hematogênica de células neoplásicas maternas, originárias do sítio tumoral primário, através da barreira placentária, por meio da invasão do trofoblasto e do endotélio vascular fetal pelas células tumorais, culminando na transmigração placentária e subsequente entrada na circulação sanguínea fetal. A partir daí, a disseminação hematogênica possibilita o acometimento de múltiplos sítios anatômicos fetais. Adicionalmente, a imaturidade do sistema imunológico fetal pode comprometer a capacidade de reconhecimento e eliminação das células tumorais maternas, contribuindo para o estabelecimento e progressão da doença metastática no feto (Greaves; Hughes, 2018).

A metástase transplacentária para o feto demonstra predileção por determinados tipos de neoplasias, como exemplo, destacam-se as leucemias agudas (mieloides e linfoides), o melanoma, o carcinoma pulmonar e o linfoma, conforme documentado em alguns relatos de caso na literatura médica (Botsivali; Kyrtopoulos, 2019).

A manifestação clínica da metástase transplacentária no feto é variável e depende do tipo de câncer e dos órgãos atingidos. Nesse aspecto, pode-se observar crescimento fetal lento, aumento do fígado e baço, dificuldades respiratórias, lesões na pele como nódulos ou manchas, anemia e acúmulo anormal de líquido em cavidades do corpo (abdômen, tórax ou pele). Logo, é crucial lembrar que estes sintomas não são exclusivos da neoplasia transplacentária fetal e podem indicar outras enfermidades, sendo necessários exames para confirmar o diagnóstico (Mangla et al., 2023).

O diagnóstico deve ser feito o mais cedo possível para que a terapia adequada seja iniciada, elevando as chances de sobrevivência do bebê e considerando o tipo do câncer materno-fetal e seu estadiamento e acometimento de outros órgãos (Arakawa et al., 2024).

Dentre os métodos diagnósticos disponíveis, a ultrassonografia pré-natal possibilita a detecção de anomalias fetais, como hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e massas tumorais e a cordocentese, que permite a análise do cariótipo fetal e a pesquisa de células neoplásicas. No que tange ao período pós-parto, biópsias de tecidos fetais, de líquido amniótico e da placenta, somadas à ressonância magnética fetal, contribuem para a identificação da doença (Arakawa et al., 2024).

O tratamento do câncer transplacentário é individualizado, considerando o tipo de carcinoma, a saúde da mãe e do feto, e o estágio da gravidez. Nesse sentido, a quimioterapia, também, é uma possibilidade em alguns casos, utilizando medicamentos que atravessam a placenta, porém, deve ser administrada com cautela para minimizar os riscos para o feto.

E ainda, em situações específicas, a cirurgia fetal pode ser considerada para remover o tumor. Não só isso, se o feto for viável e a metástase representar um risco significativo, o parto prematuro pode ser uma opção (Fucic; Guszak E Mantovani, 2017).

O tratamento da metástase transplacentária apresenta perigos para a mãe e para o feto, assim, as decisões terapêuticas devem ser tomadas com base em uma análise criteriosa dos riscos e benefícios. Para isso, é essencial que a família receba suporte de uma equipe multidisciplinar, composta por oncologistas, obstetras, neonatologistas, cirurgiões e psicólogos, a fim de que possam enfrentar os desafios físicos e emocionais inerentes a essa situação (Vercruyssen et al., 2016).

Em casos de metástase transplacentária, o prognóstico é geralmente desfavorável devido aos sintomas no bebê que podem ser inespecíficos ou similares a outras condições, acarretando um atraso no diagnóstico. Além disso, quando o diagnóstico é finalmente feito, a doença geralmente já se espalhou para vários órgãos, dificultando ainda mais a intervenção. Soma-se a isso o fato de que as opções de terapia para bebês com metástase transplacentária são limitadas, principalmente por causa da idade e fragilidade do paciente. Por fim, o sistema imunológico do bebê ainda está em desenvolvimento, o que pode comprometer a resposta ao tratamento e o combate à doença (Henshaw; Suk, 2015).

Reconhecer a ocorrência de metástase transplacentária é de suma importância para que o câncer em recém-nascidos seja diagnosticado precocemente, permitindo iniciar o tratamento o quanto antes, elevando a probabilidade de sucesso das intervenções terapêuticas e aumentando as chances de sobrevivência da criança.

A investigação da metástase transplacentária pode auxiliar no aconselhamento genético de famílias com histórico de câncer, especialmente em casos de predisposição genética a certos tipos de tumores e levar a aprimoramentos no acompanhamento pré-natal de gestantes com câncer, visando a detecção precoce de possíveis sinais de transferência do tumor para o feto.

A pesquisa sobre os mecanismos de metástase transplacentária pode contribuir para o desenvolvimento de novas terapias para o câncer, tanto em mães quanto em crianças, compreendendo os processos que permitem a passagem de células tumorais pela placenta, o que pode levar à descoberta de alvos terapêuticos para bloquear essa transmissão.

Os estudos sobre o tema podem contribuir para a formulação de políticas públicas de prevenção e controle do câncer, além de subsidiar a criação de programas de apoio a famílias afetadas por essa condição.

Percebe-se, portanto, que essa pesquisa se justifica devido aos poucos estudos sobre o tema e ao baixo número de relatos de casos documentados na literatura médica, necessitando de uma qualificada investigação, a qual pode solucionar e identificar as possíveis lacunas no conhecimento científico sobre os mecanismos de disseminação do câncer e os fatores que possibilitam a passagem de células tumorais pela barreira

placentária.

Sendo assim, faz-se a seguinte pergunta norteadora de pesquisa: Quais são os casos documentados de metástase de mãe para filho e quais os mecanismos envolvidos nesse processo?

REFERENCIAL TEÓRICO

Aspectos da gestação

A gestação é um fenômeno fisiológico de elevada complexidade que abrange uma série de processos biológicos, hormonais e imunológicos essenciais para o desenvolvimento fetal e para as adaptações do organismo materno. Este processo inicia-se com a fertilização, caracterizada pela fusão do gameta masculino com o gameta feminino, o que resulta na formação do zigoto. A partir deste momento, inicia-se uma sequência de divisões celulares que culminam na formação do blastocisto, cuja implantação na parede endometrial é um evento crítico para o estabelecimento de uma gravidez viável (Harrison, 2018; Guyton, 2020).

A implantação do blastocisto é um processo dinâmico e altamente regulado, que depende do equilíbrio entre fatores hormonais e sinais moleculares. Hormônios como a progesterona e o estrogênio exercem papel fundamental nesse cenário, promovendo a receptividade endometrial e a modulação das proteínas de adesão celular, essenciais para a fixação do embrião (Cunningham et al., 2018). Esses hormônios, além de possibilitar a implantação, são cruciais para a manutenção da gravidez, influenciando tanto a proliferação quanto a diferenciação celular que sustentam o desenvolvimento placentário.

A formação e a função da placenta constituem marcos determinantes da gestação. Originada a partir do trofoblasto, a placenta desenvolve-se em camadas especializadas que permitem a eficiente troca de nutrientes, oxigênio e resíduos metabólicos entre a mãe e o feto (Figo, 2015). Além de sua função nutritiva, a placenta possui um papel endócrino relevante, pois secreta hormônios como a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o lactogênio placentário, os quais regulam processos metabólicos e contribuem para o crescimento fetal. Ademais, a placenta atua como uma barreira imunológica, estabelecendo mecanismos de tolerância que impedem a rejeição do feto, o qual contém antígenos paternos e, portanto, é parcialmente “estranho” ao sistema imunológico materno (WHO, 2016).

No decorrer da gestação, o organismo materno sofre diversas adaptações sistêmicas para suprir as crescentes demandas do feto. Entre as alterações cardiovasculares, destaca-se o aumento do volume plasmático e a dilatação dos vasos sanguíneos, essenciais para garantir um aporte adequado de nutrientes e oxigênio (Harrison, 2018). No âmbito metabólico, verifica-se uma modulação na sensibilidade à insulina e na utilização de substratos energéticos, processos que asseguram o equilíbrio entre o gasto energético

materno e as necessidades do feto em desenvolvimento (Guyton, 2020).

Outro aspecto crucial é a adaptação imunológica materna. Durante a gestação, ocorre uma reconfiguração do sistema imunológico que promove um estado de tolerância, evitando a rejeição do feto sem comprometer a capacidade de defesa contra patógenos (Cunningham et al., 2018; WHO, 2016). Esse ajuste é mediado por uma complexa rede de citocinas e pela ação de células T regulatórias, que trabalham em conjunto com a interface placentária para manter o equilíbrio entre imunidade e tolerância.

Além disso, a gestação envolve significativas remodelações das estruturas uterinas. O útero adapta-se por meio de alterações na musculatura, na vascularização e na matriz extracelular, preparando-se para acomodar o feto em crescimento e para o processo do parto. Essa remodelação é fundamental para o sucesso gestacional, uma vez que garante não só o desenvolvimento fetal adequado, mas também a efetividade do mecanismo de expulsão durante o parto (Figo, 2015).

Em suma, a gestação representa um intrincado equilíbrio de processos celulares, hormonais, imunológicos e estruturais, cuja compreensão é fundamental para a prática clínica. Essa elucidação dos aspectos fundamentais da gestação permite, por exemplo, melhor entendimento dos desafios que surgem quando condições patológicas □ como o câncer - se apresentam durante esse período, possibilitando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que respeitem a complexidade do sistema materno-fetal (Harrison, 2018; Guyton, 2020; Cunningham et al., 2018; Figo, 2015; WHO, 2016).

Alterações fisiológicas na gestação

A gestação é um período de intensas transformações no organismo feminino, caracterizado por adaptações fisiológicas complexas e coordenadas que visam assegurar o desenvolvimento e crescimento adequado do feto. Esse processo, que abrange um período de aproximadamente 266 dias a partir da concepção (ou 280 dias a partir do primeiro dia da última menstruação), envolve alterações em diversos sistemas corporais, as quais são fundamentais para o equilíbrio homeostático durante a gravidez (MSD, 2025; Rezende, 2024).

No sistema cardiovascular, observam-se mudanças significativas para suprir as demandas do feto. O débito cardíaco aumenta entre 30% e 50% a partir da sexta semana, atingindo seu pico entre 16 e 28 semanas, decorrente do aumento do volume sanguíneo e da elevação da frequência cardíaca. Essa adaptação, aliada à diminuição da resistência vascular periférica, resulta em uma redução transitória da pressão arterial durante o segundo trimestre, o que pode ser compensado por uma retomada dos níveis pré-gestacionais no terceiro trimestre. Ademais, a expansão do plasma, que ultrapassa o aumento na produção de hemácias, gera a anemia dilucional fisiológica observada nesta fase (MSD, 2025).

No sistema respiratório, a ação da progesterona estimula o centro respiratório, promovendo um aumento na frequência respiratória e no volume corrente. Em conjunto com a elevação do diafragma, que ocorre devido ao crescimento uterino, essas alterações levam a uma redução da reserva inspiratória e expiratória, embora o consumo de oxigênio aumente cerca de 20% para atender às crescentes demandas metabólicas da mãe, do feto e da placenta (MSD, 2025).

O sistema gastrointestinal também sofre modificações: a progesterona induz o relaxamento da musculatura lisa, resultando na diminuição da motilidade intestinal e no relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Essas mudanças favorecem a constipação, a azia e o refluxo gastroesofágico, exacerbados pela compressão mecânica do estômago pelo útero em expansão (MSD, 2025).

No sistema renal, há um aumento de 30% a 50% na taxa de filtração glomerular (TFG), especialmente entre 16 e 24 semanas, o que auxilia na eliminação de resíduos metabólicos. A dilatação dos ureteres, consequência do efeito relaxante dos hormônios, eleva o risco de infecções urinárias (MSD, 2025).

As mudanças endócrinas são marcadas pela produção intensa de hormônios pela placenta, como a gonadotrofina coriônica humana (hCG), progesterona, estrogênio, lactogênio placentário e hormônios que afetam a tireoide, as suprarrenais e o pâncreas. Esses ajustes hormonais promovem adaptações metabólicas, incluindo resistência à insulina e alterações no metabolismo lipídico, preparando a mãe para as exigências energéticas do feto (UEPA, 2019).

No sistema hematológico, o aumento do volume sanguíneo e a predominância da expansão do plasma em relação às hemácias geram a anemia dilucional fisiológica. Além disso, a contagem de leucócitos tende a aumentar discretamente, especialmente durante o trabalho de parto, enquanto a demanda por ferro se eleva, tornando a suplementação um componente vital para prevenir a anemia ferropriva (MSD, 2025).

As alterações tegumentares e musculoesqueléticas também são notáveis. O aumento dos hormônios femininos, principalmente o estrogênio, contribui para o surgimento de melasma, estrias e varizes, enquanto o relaxamento dos ligamentos pélvicos e as mudanças no centro de gravidade podem ocasionar dores lombares e alterações na marcha, exigindo adaptações biomecânicas específicas (Salazar, 2021; Rezende, 2024).

Interação entre a mãe e o feto a partir da placenta

A placenta é um órgão multifuncional e altamente especializado, que se desenvolve a partir do trofoblasto logo após a implantação do blastocisto, estabelecendo uma interface crucial entre a mãe e o feto. Sua estrutura é composta por camadas celulares distintas, destacando-se o sinciciotrofoblasto - que forma a barreira primária de troca - e o citotrofoblasto, responsável pela regeneração e suporte estrutural (Figo, 2015; Harrison,

2018). Essa organização celular não só garante a eficiente transferência de oxigênio, nutrientes e resíduos metabólicos, mas também protege o feto contra a entrada de agentes potencialmente nocivos.

Do ponto de vista endócrino, o sinciciotrofoblasto desempenha um papel determinante ao secretar uma série de hormônios que regulam o ambiente gestacional. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) mantém o corpo lúteo ativo, permitindo a produção contínua de progesterona, enquanto os níveis elevados de estrogênio promovem a vascularização uterina e preparam o organismo materno para as adaptações necessárias ao crescimento fetal. O lactogênio placentário, por sua vez, modula o metabolismo materno para atender às crescentes demandas energéticas do feto (WHO, 2016; Guyton, 2020).

No aspecto imunológico, a placenta é crucial para a promoção da tolerância materno-fetal. Apesar do feto portar antígenos paternos, a expressão de moléculas imunomoduladoras, como a HLA-G, e a secreção de citocinas imunossupressoras pelo ambiente placentário inibem a ativação das células natural killer e regulam a resposta das células T. Essa estratégia de evasão imunológica é essencial para evitar a rejeição do feto, permitindo uma convivência harmoniosa entre dois sistemas imunológicos que, em circunstâncias normais, seriam incompatíveis (Cunningham et al., 2018; Maldonado et al., 2019).

Além disso, a capacidade da placenta de modular sua permeabilidade é um fator chave na regulação do intercâmbio materno-fetal. Estudos indicam que, em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos, a expressão de proteínas de junção e a reorganização da matriz extracelular podem ajustar a seletividade da barreira placentária, otimizando a transferência de nutrientes e oxigênio e restringindo a passagem de substâncias tóxicas (Saleh et al., 2019). Essa plasticidade funcional é fundamental para a adaptação contínua do microambiente, assegurando condições ideais para o desenvolvimento fetal, mesmo diante de variações nas demandas metabólicas e imunológicas.

A interação entre mãe e feto, mediada pela placenta, representa um equilíbrio dinâmico entre funções de troca metabólica, regulação hormonal e modulação imunológica. Essa interface não apenas sustenta o desenvolvimento fetal, mas também protege o feto de potenciais agressões externas, configurando um mecanismo de defesa essencial para a manutenção de uma gravidez saudável. Assim, compreender os mecanismos que regem essa interação torna-se imprescindível para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visem preservar a saúde materno-fetal, sobretudo em situações de complicações gestacionais associadas a condições patológicas, como o câncer (Figo, 2015; Harrison, 2018; WHO, 2016).

Câncer e os seus tratamentos

O câncer é uma doença multifacetada caracterizada pelo crescimento desordenado de células anormais que invadem e destroem os tecidos e órgãos do corpo (INCA, 2023; MSD, 2023). Esse fenômeno resulta de alterações genéticas e epigenéticas que comprometem os mecanismos de regulação do ciclo celular, culminando na proliferação autônoma e na evasão dos sinais de apoptose. Além disso, essas células malignas possuem a capacidade de disseminar-se para outros órgãos através dos sistemas linfático e sanguíneo, num processo denominado metástase (Harrison, 2018; INCA, 2023).

A classificação dos cânceres geralmente se baseia na origem celular. Os carcinomas, que se desenvolvem a partir de células epiteliais, são os mais prevalentes e englobam cânceres de mama, pulmão e colorretal. Em contrapartida, os sarcomas, originários dos tecidos conjuntivos, acometem ossos, músculos e cartilagens, enquanto os linfomas e leucemias afetam o sistema hematopoiético, provocando a proliferação anormal de linfócitos e células precursoras sanguíneas, respectivamente (MSD, 2023).

O tratamento oncológico é determinado por múltiplos fatores, incluindo o tipo histológico, o estágio da doença, o estado geral do paciente e as preferências individuais (INCA, 2023; ONCOGUIDA, 2023). Dentre as modalidades terapêuticas, a cirurgia é frequentemente o primeiro passo, visando a remoção do tumor primário e, quando necessário, a excisão de margens de tecido saudável para reduzir a probabilidade de recidiva. A quimioterapia utiliza agentes citotóxicos que interferem na capacidade de divisão celular, sendo indicada tanto em estágios iniciais quanto avançados da doença, apesar de estar associada a uma série de efeitos colaterais sistêmicos, como supressão medular, náuseas, e alopecia (MSD, 2023; Cancer.org, 2022).

A radioterapia, empregando radiações ionizantes para danificar o DNA das células cancerosas, tem evoluído com o desenvolvimento de técnicas de alta precisão, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a radioterapia guiada por imagem (IGRT), que permitem a maximização da dose no tumor e a minimização dos danos aos tecidos adjacentes (HCOR, 2022).

Recentemente, a imunoterapia e as terapias direcionadas surgiram como abordagens promissoras. A imunoterapia estimula o sistema imunológico a reconhecer e destruir células tumorais, utilizando, por exemplo, inibidores de checkpoint imunológico e terapias com células CAR-T. Já as terapias direcionadas agem bloqueando vias moleculares específicas essenciais para a sobrevivência das células malignas, proporcionando tratamentos mais personalizados e com menor toxicidade (Vencero, 2023; Oncoguia, 2023).

Avanços recentes, impulsionados pela medicina de precisão e pela terapia genética, têm permitido a identificação de marcadores moleculares específicos, possibilitando a customização das intervenções terapêuticas de acordo com o perfil do tumor, o que tem resultado em melhores desfechos e na redução dos efeitos adversos (Brasil, 2022). Dessa forma, a integração de modalidades terapêuticas tradicionais com estratégias inovadoras

tem ampliado o arsenal contra o câncer, oferecendo novas perspectivas para o manejo dessa doença complexa e desafiadora.

Manifestações dos possíveis cânceres na gestação

O diagnóstico de câncer durante a gestação representa um desafio clínico de grande relevância, uma vez que os sinais e sintomas dos processos oncológicos podem ser facilmente confundidos com as alterações fisiológicas normais do estado gravídico. As adaptações hormonais, imunológicas e metabólicas inerentes à gestação podem mascarar sintomas como fadiga intensa, variações ponderais, edemas e até mesmo sangramentos leves, dificultando a diferenciação entre as mudanças adaptativas e os sinais de uma neoplasia (Silva, 2022; Oliveira, 2021).

Entre os cânceres mais frequentemente diagnosticados em gestantes, destacam-se o melanoma, o câncer do colo do útero, o câncer de mama e as neoplasias hematológicas. O melanoma, por exemplo, pode manifestar-se por alterações sutis na pigmentação de lesões cutâneas ou na modificação do seu diâmetro, sendo que, em situações raras, pode ocorrer metástase transplacentária, agravando significativamente o prognóstico materno e fetal (Mendes, 2023). Já o câncer do colo do útero frequentemente se apresenta com sangramentos vaginais anormais ou alterações detectadas durante os exames de rotina, exigindo avaliação histopatológica para confirmar a natureza maligna das lesões (Gonçalves; Lima, 2022).

No câncer de mama, as mudanças teciduais decorrentes da gestação podem dificultar a palpação e a interpretação de nódulos, embora o aparecimento de alterações na densidade mamária ou a identificação de nódulos durante a mamografia (realizada com protocolos adaptados para gestantes) deva levantar suspeitas para investigação complementar (Oliveira, 2021). Em relação às neoplasias hematológicas, as alterações laboratoriais podem ser mais expressivas, apresentando-se com alterações significativas na contagem de leucócitos, plaquetas e hemácias, ultrapassando os limites da anemia dilucional fisiológica e sugerindo a necessidade de uma avaliação oncológica aprofundada (Barbosa et al., 2022).

Além disso, o diagnóstico precoce desses cânceres em gestantes depende de uma abordagem multidisciplinar e do uso de métodos diagnósticos seguros para a mãe e o feto, como a ultrassonografia e a ressonância magnética, que possibilitam uma avaliação detalhada sem exposição a radiações ionizantes. A integração de dados clínicos, laboratoriais e de imagem é fundamental para estabelecer um diagnóstico assertivo, permitindo a definição de um manejo terapêutico que equilibre a eficácia no tratamento oncológico e a preservação da viabilidade fetal (Silva, 2022; Mendes, 2023).

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão do tipo integrativa com abordagem qualitativa. Nesse aspecto, a revisão integrativa se apresenta como um método de pesquisa robusto e versátil, pois sua abordagem metodológica possibilita a análise abrangente de diferentes fontes de informação, conduzindo à geração de novos conhecimentos, por meio da seleção, organização e interpretação de dados já publicados, o pesquisador pode explorar relações, identificar lacunas e construir novas perspectivas sobre o tema investigado (Hassunuma et al., 2014).

Ao realizar esse tipo de análise, o investigador deve definir claramente o objetivo do estudo. Esse objetivo pode ser a definição ou redefinição de um conceito, a revisão de uma teoria ou prática, a análise e comparação de diferentes métodos de pesquisa, entre outros (Mendes; Silveira e Galvão, 2008); seus resultados podem ser expressos como diferentes construções ou visões inovadoras a respeito de um assunto específico (Toraco, 2005).

Logo, a revisão integrativa da literatura destaca-se como um método valioso na área da saúde, pois permite a síntese e análise do conhecimento disponível sobre um tópico singular (Silva e Carvalho, 2010).

A elaboração da pergunta de pesquisa para o estudo intitulado “Metástase de Mãe para Filho: Uma Revisão de Estudos de Casos” seguiu um processo estruturado, levando em conta a necessidade de compreender um fenômeno específico e relevante no campo da oncologia. A pergunta de pesquisa foi o guia para a investigação, orientando os objetivos do estudo e ajudando a determinar a metodologia apropriada para coletar e analisar os dados.

Primeiramente, a escolha do tema em si já delinea a questão central que será abordada, ou seja, a investigação da ocorrência de metástases de tumores de mãe para filho. Esse fenômeno é raro e não amplamente documentado, o que desperta o interesse de investigar como ele ocorre, quais são as implicações para os pacientes e os mecanismos envolvidos. Nesse contexto, a pergunta de pesquisa surge da necessidade de esclarecer se é possível a transmissão de células tumorais entre mãe e filho e como esse processo pode se manifestar clinicamente. Ao construir a pergunta de pesquisa, foi importante a clareza, especificidade e viabilidade.

A revisão de estudos de caso foi escolhida como metodologia devido à natureza rara do evento, o que limita a quantidade de dados quantitativos disponíveis. A abordagem qualitativa e a análise detalhada dos relatos de casos permitem a compreensão aprofundada de cada situação, possibilitando uma investigação mais rica e completa sobre o tema.

Dessa forma, a pergunta de pesquisa foi elaborada de maneira a orientar o estudo sobre a ocorrência e os detalhes dos casos de metástase de mãe para filho, visando contribuir para o entendimento de um fenômeno pouco conhecido.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bibliotecas virtuais BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e PUBMED (National Library of Medicine's - NLM), no período de Dezembro de 2024 abrangendo artigos completos, na língua inglesa, espanhol e portuguesa, publicados sem limite de tempo específico para possibilitar uma seleção com um maior número de relatos de casos sobre o tema nos periódicos armazenados nos bancos de dados das bibliotecas supracitadas.

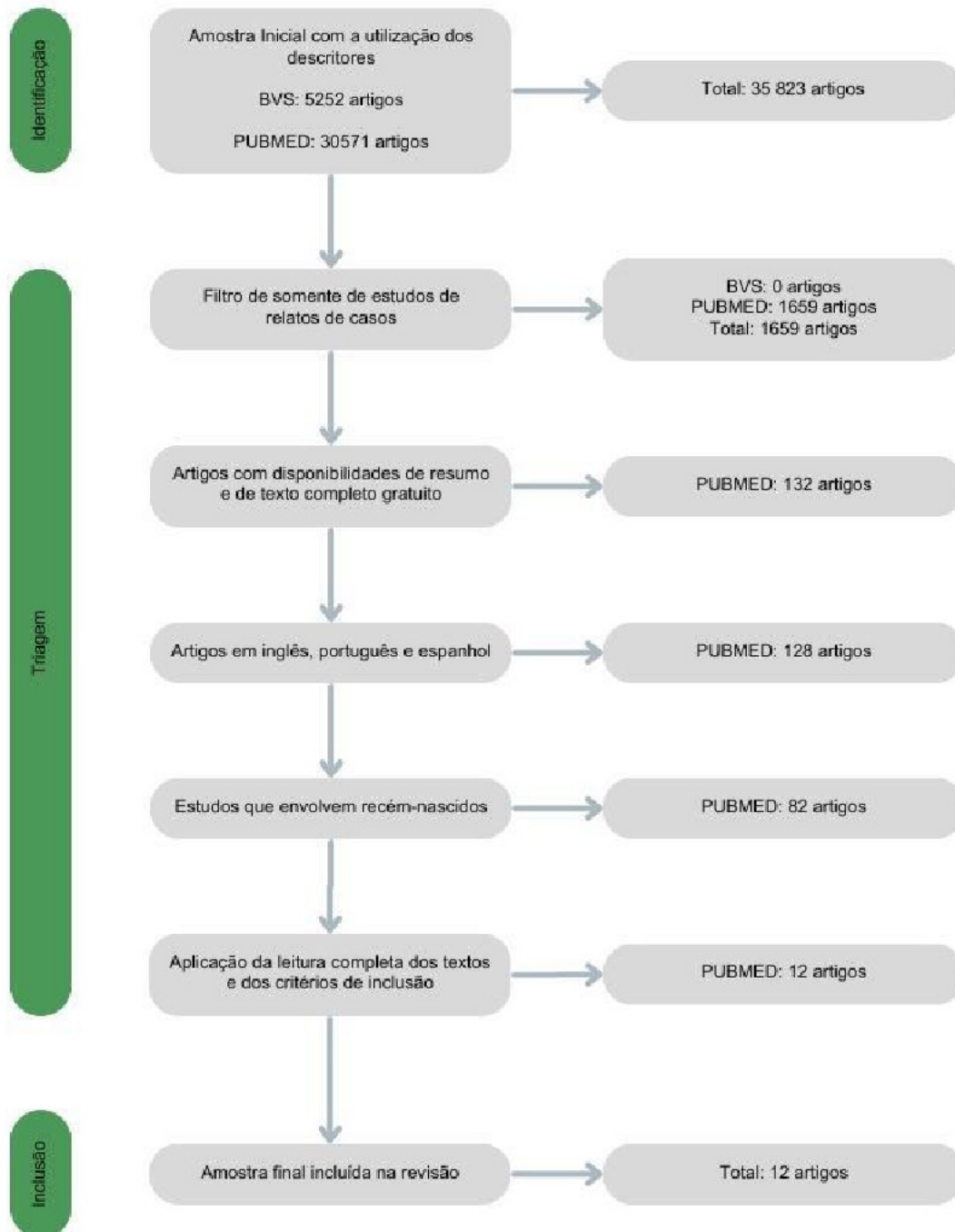
Para a busca, utilizou-se os descritores MESH: “Neoplasm Metastasis”; “Pregnancy”; “Placenta”; “Maternal-Fetal, Exchange”, DESC: “Metástase”; “Gestação”; “Placenta”; “Materno-Fetal, Troca”. Esses termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR da seguinte forma: “Metástase” AND “Gestação” AND “Placenta” OR “Materno-Fetal, Troca”, bem como seus equivalentes em inglês (“Neoplasm Metastasis” AND “Pregnancy” AND “Placenta” OR “Maternal-Fetal Exchange”). Foram encontrados tantos artigos com o descritor mesh quanto o descritor Desh(figura 1)

Os critérios de inclusão abrangeram artigos de estudos de casos de recém-nascidos, cuja tenha sido investigado a metástase placentária com repercussões no feto, excluindo os artigos em que não ocorreu essa passagem transplacentária, uma vez que o foco do estudo recai sobre a transmissão do câncer da mãe para o filho no período gestacional. Por outro lado, foram desconsiderados trabalhos que não tivessem disponibilidade de resumo e texto completo gratuito para a análise. Após a coleta, foi realizada a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão supracitados somada com uma leitura integral dos artigos encontrados. Após esta triagem, foram selecionados 12 artigos que totalizam 13 estudos de casos, pois o do autor Arakawa et al., 2021 possui dois estudos de casos, sendo todos no idioma inglês. Todo o processo de seleção da amostra foi descrito na figura 1.

Desse modo, a amostra selecionada foi organizada numa tabela do Microsoft excel para detalhamento dos resultados. A tabela 1 contém: a identificação do autor e ano de publicação, a idade e diagnóstico da mãe, periódico de publicação e título do artigo. Após a análise, os resultados foram categorizados e discutidos para esclarecimento dos objetivos do estudo.

Por tratar-se de uma revisão integrativa sem identificação dos participantes do estudo, a presente pesquisa obedece a legislação da lei 510/16 do comitê de ética e pesquisa com seres humanos, não sendo a mesma indicada para análise do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), haja vista se tratar de uma pesquisa que será realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica.

FIGURA 1. Fluxograma de seleção e inclusão de artigos elegíveis para composição dos principais achados do estudo



Fonte: Autoria própria, 2025.

RESULTADOS

A tabela 1 descreve informações relevantes para descrição dos estudos incluídos de forma geral.

Tabela 1 - Descrição dos estudos incluídos nesta pesquisa. (continua)

Autor(es), ano	Título	Periódico	Idade Mãe	Diagnóstico da mãe
Arakawa <i>et al.</i> , 2021	Transmissão vaginal de câncer por mães com câncer cervical para bebês	N Engl J Med	NI*	Câncer cervical (câncer do colo do útero)
Valenzano <i>et al.</i> , 2010	Regressão espontânea de metástases transplacentárias de melanoma materno em um recém-nascido: relato de caso	Melanoma Research	28	Melanoma
Dargeon <i>et al.</i> , 1950	Melanoma maligno em uma criança	Cancer	24	Melanoma
Brodsky <i>et al.</i> , 1965	Melanoma maligno metastático da mãe para o feto.	Cancer	28	Melanoma
Trumble; Pearl; Wall, 2005	Transmissão transplacentária de melanoma metastático para a fossa posterior	J Neurosurg Pediatr	NI*	Melanoma
Herskovic <i>et al.</i> , 2014	Transmissão materna para fetal do carcinoma cervical	Pediatr Radiol	NI*	Carcinoma cervical neuroendócrino
Isoda <i>et al.</i> , 2009	Transmissão imunologicamente silenciosa de clones cancerígenos da mãe para a prole	PNAS	28	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
Tolar; Coad; Neglia, 2002	Transferência transplacentária de carcinoma de pequenas células do pulmão	N Engl J Med	NI*	Carcinoma de pulmão
Teksam <i>et al.</i> , 2004	Metástase intracraniana via transmissão transplacentária (vertical) de câncer de pulmão de pequenas células materno para o feto - achados de TC e RM	Acta Radiol	37	Carcinoma de pequenas células do pulmão
Holanda, 1949	Um caso de metástase transplacentária de melanoma maligno da mãe para o feto	Royal College of Surgeons	25	Melanoma
Cavell, 1976	melanoma transplacentário: sobrevivida de um ano.	Pediatrics		Melanoma
Walker; Reinisch; Monforte, 2002	Adenocarcinoma pulmonar materno metastático para o feto - primeiro relato de caso registrado e revisão da literatura	Pediatr Pathol Mol Med	46	Adenocarcinoma pulmonar

RELATOS

Neste relato, uma gestante de 28 anos foi diagnosticada com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de caráter agressivo, evidenciada por um quadro clínico marcado por sangramento vaginal 36 dias após o parto, febre e alterações laboratoriais severas - com leucocitose de 206.800 μ L (97% linfoblastos), hemoglobina de 3,5 g/dL e trombocitopenia. O aspirado medular revelou linfoblastos peroxidase-negativos, com imunofenótipo positivo para CD10, CD19, CD20, CD34, TdT e CD79a, além de cromossomia 46,XX e a translocação t(9;22)(q34;q11) com detecção do mRNA BCR-ABL1 tipo p190. A paciente foi submetida a um protocolo de quimioterapia de indução (vincristina, prednisolona, L-asparaginase, ciclofosfamida e daunorrubicina, conforme o protocolo Ph ALL 202 do JALSG), complicando-se com encefalite por *Bacillus cereus* e insuficiências múltiplas, culminando em óbito.

Em contraste, sua filha, aos 11 meses, apresentou inchaço na bochecha direita; a ressonância magnética evidenciou uma massa mandibular, e a biópsia com análise FISH confirmou a presença de BCR-ABL1, estabelecendo o diagnóstico de linfoma linfoblástico precursor de células B (estágio III). O manejo neonatal incluiu quimioterapia de indução (inicialmente com o protocolo JPLSG ALB-NHL03, posteriormente ajustado para um regime com mesilato de imatinibe e intensificação com HiperCVAD, sem a necessidade de transplante de medula óssea), resultando em remissão completa, mantida por 18 meses (Isoda et al., 2009).

Uma paciente de 25 anos apresentava uma história clínica marcada por uma “lesão escura” na coxa interna, com recidivas e o surgimento de múltiplos nódulos cutâneos, acompanhados por sinais oculares (ptose/proptose) e a detecção de uma massa uterina que dificultava o encaixe adequado da cabeça fetal. O manejo incluiu a excisão cirúrgica das lesões e a realização de uma cesariana próxima ao termo, seguida de nova intervenção cirúrgica. Embora a paciente inicialmente se recuperasse dos procedimentos, ela veio a falecer três meses após o parto. O recém-nascido, do sexo masculino, apresentou um quadro inicialmente assintomático, mas aos 8 meses desenvolveu hepatomegalia com nódulos palpáveis, e, próximo ao óbito (aos 10 meses), surgiram nódulos subcutâneos que caracterizavam a evolução para uma doença disseminada (Holanda, 1949).

No relato de Dargeon et al. (1950), uma gestante de 28 anos possuía uma área pigmentada plana na perna direita presente desde o nascimento, a qual sofreu alterações - aumento de tamanho e mudança de cor - a partir dos 18 anos, culminando na excisão realizada aos 24 anos e confirmação histopatológica de melanoma, com evolução para inchaço inguinal. A paciente foi tratada com uma combinação de excisão cirúrgica e radioterapia de alta voltagem, mas veio a falecer apenas 4 dias após a cesariana. O filho, um menino prematuro (nascimento no oitavo mês), apresentou um quadro clínico severo, evidenciado por fraqueza muscular, distorção facial, paralisia facial do lado esquerdo, lesão no canal auditivo, aumento do fígado e anomalias na região da mastoide. O tratamento neonatal consistiu na aplicação de um enxerto de pele com o intuito de estimular uma

resposta imunológica, sem sucesso, culminando em óbito aos 11 meses (Dargeon et al., 1950).

Brodsky et al. (1965) relataram o caso de uma gestante de 28 anos, cuja condição clínica já era complexa devido a um histórico de queimaduras solares graves e à excisão prévia de uma lesão interescapular, que, 20 dias antes do parto, foi hospitalizada por apresentar nódulos disseminados, com o surgimento de novos focos durante a gestação. O manejo incluiu a realização de uma cesariana do tipo Kerr, seguida de excisão cirúrgica dos tumores, eletrodissecação, radioterapia e suporte com transfusões sanguíneas, mas a paciente veio a falecer 17 dias após o parto. O recém-nascido masculino apresentou um quadro crítico, iniciando com palidez e cianose, associado a episódios de apneia e alterações hematológicas (agranulocitose, queda de plaquetas e hemoglobina), evoluindo para o surgimento de lesões cutâneas marrom-puntiformes que, após confirmação diagnóstica, corresponderam a melanoma. Foram realizadas tentativas terapêuticas experimentais, incluindo o uso de enxertos parciais de pele obtidos da mãe e da avó e a administração de linfócitos para estimular a resposta imunológica; contudo, o neonato não sobreviveu, vindo a falecer aos 48 dias de vida (Brodsky et al., 1965).

Em um relato com informações diagnósticas limitadas, Cavell (1976) descreveu um caso de metástase transplacentária de melanoma. A mãe, cuja idade não foi informada, faleceu 4 dias após um parto prematuro, sem que detalhes específicos sobre o tratamento fossem disponibilizados. A neonata, nascida 6 semanas antes do termo, apresentou aos 2 meses tumores de tecido mole nas pernas e lesões pulmonares compatíveis com melanoma. Notavelmente, sem a necessidade de intervenções terapêuticas específicas, as lesões desapareceram espontaneamente, e a criança foi considerada curada aos 2 anos de idade (Cavell, 1976).

O relato de Trumble et al. (2005) evidencia o curso agressivo de um melanoma metastático durante a gestação. A paciente foi diagnosticada com melanoma metastático infratentorial e, mesmo após intervenções terapêuticas - cujos detalhes para o manejo materno não foram especificados - evoluiu com disseminação metastática, vindo a falecer devido à progressão do câncer. O recém-nascido, que inicialmente não apresentava complicações, aos 7 meses manifestou sinais de pressão intracraniana, tais como abaulamento da fontanela, paralisia abducente bilateral e papiledema, com imagem por ressonância magnética demonstrando massa na fossa posterior. O manejo do neonato incluiu craniotomia da fossa posterior, colocação de dreno ventriculoperitoneal e início de quimioterapia com temozolomida, seguido de uma nova ressecção do tumor residual após 15 meses; contudo, o desfecho foi fatal, com óbito aos 22 meses (Trumble et al., 2005).

Uma paciente de 28 anos, com histórico prévio de melanoma diagnosticado 18 meses antes, apresentou, durante a gestação, metástases múltiplas envolvendo os sistemas mamário, linfonodal, hepático, esplênico e peritoneal. Em razão da gravidade do quadro, foi submetida a uma cesariana de urgência na 31ª semana e, logo em seguida, iniciou-se um

ciclo de quimioterapia com dacarbazina, embora a paciente tenha evoluído para insuficiência hepática e falecido 2 semanas após o parto. O recém-nascido do sexo masculino, aos 3 meses de idade, apresentou uma lesão na região da mastoide, associada a defeito no nervo facial, além de múltiplas metástases pulmonares confirmadas por imagem e biópsia como sendo de origem materna. Inicialmente tratado com quimioterapia - com ifosfamida e adriamicina -, o regime foi posteriormente interrompido, e o monitoramento revelou uma regressão parcial seguida de remissão completa aos 6 meses, mantendo-se assintomático por 24 meses (Valenzano et al., 2010).

Em um cenário de câncer pulmonar, uma paciente de 37 anos apresentou sintomas de dispneia crescente, tosse não produtiva e perda de peso. As investigações radiográficas identificaram uma massa no pulmão esquerdo, associada a lesão cerebral, massa na parede torácica e nódulos hepáticos, em um contexto de histórico de tabagismo. A conduta terapêutica envolveu a realização de uma cesariana seguida de um regime agressivo de quimioterapia (cisplatina, etopósido, ciclofosfamida e topotecano) e um protocolo consolidado composto por carboplatina, etoposídeo, melfalano e transplante autólogo de medula óssea. Apesar da abordagem intensiva, a paciente faleceu 5 meses após o parto. O neonato, um menino prematuro nascido aos 33 semanas, inicialmente apresentava exames laboratoriais normais, mas aos 5 meses tomografias evidenciaram nódulos no pulmão e fígado, tendo sido submetido a quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea, permanecendo livre de doença aos 1 ano de idade (Tolar et al., 2002).

Uma gestante de 37 anos, que apresentou falta de ar no início do terceiro trimestre, teve seus exames de imagem (radiografia e tomografia computadorizada) revelarem uma massa mediastinal, sendo que a biópsia realizada após a cesariana confirmou o diagnóstico de câncer de pulmão de pequenas células. O manejo incluiu a realização de uma cesariana de emergência, seguida de quimioterapia e transplante de medula óssea; entretanto, a paciente veio a falecer 5 meses após o parto. O recém-nascido, prematuro com 33 semanas, mostrou avaliações clínicas e laboratoriais normais nos primeiros dias e semanas, mas aproximadamente aos 5 meses foi detectado um nódulo no lobo inferior do pulmão direito e outro no fígado, com evolução subsequente para o desenvolvimento de uma lesão no cerebelo e surgimento de novos nódulos. O tratamento neonatal envolveu quimioterapia associada ao transplante de medula óssea e intervenções adicionais conforme a progressão da doença, culminando em óbito aos 23 meses (Teksam et al., 2004).

Uma paciente de 45 anos foi diagnosticada, aos 23 semanas de gestação, com adenocarcinoma pulmonar, evidenciado por uma massa no lobo superior direito, linfadenopatia regional, presença de massa adrenal e lesões hepáticas, em um contexto de exposição passiva à fumaça e histórico familiar de câncer. Optando por não realizar quimioterapia durante a gestação, a paciente foi submetida a um parto induzido aos 32 semanas com o uso de fórceps (técnica de Simpson) devido à sua fragilidade, mas evoluiu para coma logo após o parto, falecendo 2 dias depois.

O recém-nascido masculino, nascido com 32 semanas, apresentou condição clínica inicial normal; contudo, no segundo dia desenvolveu dificuldade respiratória, necessitando de internação em UTI neonatal. Aos 2 semanas, surgiram quatro nódulos no couro cabeludo, que foram submetidos à excisão cirúrgica com enxerto de pele, e o acompanhamento clínico demonstrou evolução favorável, com o paciente permanecendo livre de doença aos 5 anos (Walker et al., 2002).

Em um caso de câncer cervical neuroendócrino, a paciente foi diagnosticada durante o terceiro mês de gestação e, devido à grave condição clínica, foi submetida a parto induzido às 27 semanas. No período pós-parto, iniciou-se quimioterapia e radioterapia - incluindo o uso de feixe de prótons -, mas os tratamentos não foram suficientes para conter a progressão tumoral, e a paciente veio a falecer 3 dias após o parto. O neonato, cujo sexo não foi especificado, apresentou inicialmente suporte para prematuridade, mas aos 8 meses desenvolveu otorreia bilateral persistente; exames de tomografia evidenciaram opacificação e erosão óssea na região da mastoide, associados a massas de tecido mole, e a biópsia confirmou o diagnóstico de carcinoma neuroendócrino metastático.

O manejo do neonato incluiu, inicialmente, suporte para prematuridade, seguido de quimioterapia sistêmica, radioterapia com feixe de prótons e ressecção cirúrgica total da lesão parenquimatosa, mas o desfecho foi fatal aos 3 anos e 4 meses (Herskovic et al., 2014). Neste relato, uma paciente de 35 anos, cuja citologia cervical havia sido negativa 7 meses antes do parto e sem vacinação contra o HPV, foi diagnosticada com carcinoma de células escamosas do colo do útero 3 meses após o parto. O manejo incluiu a realização de uma histerectomia radical com linfadenectomia pélvica, seguida de 4 ciclos de quimioterapia adjuvante, e a paciente foi posteriormente incluída em um estudo de fase II com terapia anti-PD-1 (nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas).

Apesar dessas intervenções, a doença progrediu, culminando no óbito 5 meses após a progressão. O recém-nascido, um menino de 23 meses, apresentou, após 2 semanas de tosse produtiva, a detecção de múltiplas massas ao longo dos brônquios por tomografia; a biópsia realizada via VATS diagnosticou carcinoma neuroendócrino do pulmão com diferenciação glandular focal. O tratamento neonatal incluiu quimioterapia combinada (cisplatina, irinotecano, carboplatina e etoposídeo), seguido de terapia com nivolumabe e, posteriormente, lobectomia para ressecção do nódulo residual, resultando em resposta favorável mantida por 7 meses (Arakawa et al., 2021).

Em um segundo relato, durante a gestação, foi detectado um tumor polipóide cervical com citologia negativa e estabilidade clínica até o parto vaginal, ocorrido às 38 semanas. Três meses após o parto, a paciente foi submetida a uma histerectomia radical e salpingo-ooforectomia bilateral, mas evoluiu para óbito 2 anos após a cirurgia. O menino, aos 6 anos, apresentou dor torácica, e a tomografia revelou uma massa hilar de 6 cm; a biópsia confirmou adenocarcinoma mucinoso de pulmão, idêntico ao tumor materno, e o tratamento inicial com quimioterapia proporcionou resposta parcial, seguida de recidiva.

O manejo terapêutico incluiu múltiplas linhas de quimioterapia - primeiramente com paclitaxel, cisplatina e carboplatina, depois com irinotecano e, posteriormente, gemcitabina e docetaxel, seguido de um novo ciclo com paclitaxel e carboplatina - e, finalmente, uma pneumonectomia total esquerda, com acompanhamento por 15 meses sem evidência de doença (Arakawa et al., 2021).

DISCUSSÃO

A análise dos relatos evidencia que o câncer durante a gestação impõe desafios significativos, tanto do ponto de vista diagnóstico quanto terapêutico, e que os desfechos maternos e neonatais são altamente variáveis. Em particular, os casos de melanoma demonstram uma agressividade notável, com desfechos marcadamente desfavoráveis. Em uma análise de 13 relatos de casos de metástases transplacentárias, observou-se que seis casos (46,15%) foram atribuídos ao melanoma (Holanda, 1949; Dargeon et al., 1950; Brodsky et al., 1965; Cavell, 1976; Trumble et al., 2005; Valenzano et al., 2010). Nessas situações, a faixa etária materna variou entre 25 e 28 anos, sendo que três das pacientes tinham 28 anos. Segundo Pelczar et al. (2024), o melanoma afeta um grupo significativo de mulheres em idade fértil - representando cerca de 35% dos diagnósticos -, o que o posiciona entre os cânceres mais frequentemente identificados durante a gestação.

Adicionalmente, embora incomum, a metástase transplacentária de células tumorais é mais frequentemente observada em casos de melanoma, fato corroborado por Wiedemann et al. (2023), sugerindo uma predisposição singular desse tumor para disseminação via placenta.

A análise temporal dos desfechos mostrou que o intervalo de sobrevivência materna pós-parto variou de 4 dias a 3 meses, culminando no óbito de todas as seis mães com melanoma. De forma similar, quatro dos seis neonatos acometidos pela doença não sobreviveram, com idades que variaram entre 48 dias e 22 meses, evidenciando a rápida progressão da doença e o impacto devastador da transmissão metastática. Nos casos de melanoma materno, observa-se que, dentre os relatos analisados, três neoplasias foram diagnosticadas previamente à gestação (Holanda, 1949; Dargeon et al., 1950; Brodsky et al., 1965), sendo submetidas à excisão cirúrgica das lesões, muitas vezes complementadas com radioterapia adjuvante.

Por outro lado, dois casos foram diagnosticados durante a gestação (Trumble et al., 2005; Valenzano et al., 2010), evidenciando que, independentemente do momento do diagnóstico, a progressão para um estágio metastático avançado é um fator determinante para o desfecho. Conforme Aoun et al. (2024), 48,7% dos pacientes com melanoma já apresentam doença metastática no momento do diagnóstico, o que afeta significativamente a sobrevivência e ressalta a necessidade de vigilância rigorosa em gestantes portadoras dessa neoplasia.

A variabilidade temporal para o surgimento de manifestações clínicas em neonatos - que em alguns casos se evidenciaram logo após o nascimento e, em outros, apenas aos oito meses de vida - pode estar associada a diversos fatores, como a carga tumoral materna, a localização do tumor primário, a via de disseminação hematogênica e a resposta imunológica do feto. Ademais, a disseminação metastática do melanoma materno afetou uma ampla gama de tecidos no neonato, incluindo fígado, baço, pele, processo mastóide, pulmão e cérebro, o que reflete a capacidade adaptativa das células tumorais a diferentes microambientes teciduais. Estudos sugerem que, no fígado, as células de melanoma metastático demonstram mecanismos específicos de resistência ao estresse oxidativo, por meio do aumento da produção de glutathione (GSH), e mecanismos de evasão imunológica, como a redução da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (Obrador et al., 2021).

Em síntese, os relatos demonstram que o câncer durante a gestação exige uma abordagem multidisciplinar envolvendo oncologistas, obstetras, neonatologistas e cirurgiões, para ajustar o timing das intervenções e minimizar os riscos para mãe e feto. A ocorrência de transmissão de células tumorais através da barreira placentária - ilustrada pela identificação de marcadores como o mRNA BCR-ABL1 no caso de leucemia (Isoda et al., 2009) e pela frequente metástase transplacentária em melanomas - reforça a necessidade de investigações adicionais acerca dos mecanismos de defesa materno-fetal. Esses dados ressaltam a urgência na padronização de protocolos terapêuticos e na realização de estudos prospectivos, de modo a fornecer evidências robustas que possam orientar a conduta clínica em situações tão desafiadoras.

Além dos aspectos já discutidos, é importante destacar a relevância da heterogeneidade molecular dos tumores na prática oncológica atual. Estudos recentes demonstram que a identificação de mutações “driver” e de perfis genômicos específicos permite a segmentação dos pacientes em subgrupos, viabilizando o uso de terapias direcionadas com eficácia superior e menor toxicidade (Oncoguia, 2023; Vencero, 2023). Essa abordagem, conhecida como medicina de precisão, possibilita que tratamentos sejam customizados com base na assinatura molecular do tumor, direcionando, por exemplo, o uso de inibidores de receptores específicos como EGFR, ALK ou HER2, o que tem se mostrado determinante na melhora dos desfechos clínicos (Harrison et al., 2018).

A integração de modalidades terapêuticas convencionais e inovadoras tem se mostrado crucial para otimizar o tratamento oncológico. A combinação de quimioterapia com imunoterapia, por exemplo, está ampliando as possibilidades de controle tumoral, ao mesmo tempo em que reduz a incidência dos efeitos colaterais clássicos da monoterapia citotóxica (INCA, 2023; MSD Manuals, 2023). Essa sinergia entre diferentes abordagens terapêuticas reflete uma tendência moderna, na qual a escolha do tratamento não se baseia apenas no tipo e estágio da doença, mas também nas características individuais do paciente, como comorbidades e perfil imunológico.

Os avanços na imunoterapia, especialmente por meio dos inibidores de checkpoint imunológico - como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 - têm revolucionado o cenário do tratamento do câncer. Tais terapias estimulam o sistema imunológico a reconhecer e combater as células malignas de forma mais eficaz, proporcionando respostas duradouras mesmo em estágios avançados da doença (Oliveira; Sousa, 2021; Mendes et al., 2023). Esses resultados abrem perspectivas promissoras para a incorporação dessas estratégias no manejo de diversos tipos de câncer, inclusive naqueles que ocorrem em contextos clínicos complexos.

Outro avanço significativo é a terapia com células CAR-T, que envolve a modificação genética das células T para que estas adquiram a capacidade de identificar e eliminar células tumorais específicas. Embora esta abordagem ainda esteja em fase de ampliação para além de leucemias e linfomas, os ensaios clínicos demonstram seu potencial para transformar o tratamento de tumores sólidos, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas menos invasivas e mais personalizadas (Vencero, 2023).

A ampliação dos achados evidencia que os mecanismos subjacentes à transmissão de células tumorais maternas para o feto envolvem não apenas características intrínsecas dos tumores, mas também peculiaridades da barreira placentária e da resposta imunológica materno-fetal. Estudos recentes sugerem que a tolerância imunológica estabelecida durante a gestação pode facilitar a passagem de células neoplásicas, uma vez que a placenta, em seu papel de mediador entre mãe e feto, expressa um padrão de moléculas de adesão e imunomoduladoras que podem ser exploradas pelas células cancerígenas para evadir o sistema imune (Obrador et al., 2021).

Além disso, a heterogeneidade molecular dos tumores observada nesses relatos reforça a importância da caracterização genética e imunofenotípica das neoplasias em gestantes. A identificação de mutações “driver” e de perfis genômicos específicos, como a detecção do mRNA BCR-ABL1 no caso da leucemia (Isoda et al., 2009), ilustra como abordagens de medicina de precisão podem contribuir para o manejo individualizado desses casos. A implementação de tecnologias de sequenciamento de nova geração e de técnicas de biópsia líquida pode não apenas facilitar o diagnóstico precoce, mas também orientar intervenções terapêuticas que considerem a segurança tanto da mãe quanto do feto.

A incorporação de terapias direcionadas e imunoterapias emergentes também representa uma evolução promissora no tratamento dos cânceres identificados durante a gestação. A combinação de quimioterapia convencional com inibidores de checkpoints imunológicos, por exemplo, tem demonstrado potencial para modular a resposta imunológica e melhorar os desfechos, mesmo em casos com estadiamento avançado, como observado em alguns dos relatos de melanoma e câncer pulmonar (Oliveira; Sousa, 2021; Mendes et al., 2023).

É importante ressaltar que a ênfase no diagnóstico precoce continua sendo um pilar fundamental na luta contra o câncer. A implementação de programas de rastreamento, aliada ao uso de tecnologias avançadas de imagem e testes moleculares, tem permitido a detecção de tumores em estágios iniciais, quando as intervenções terapêuticas têm maior probabilidade de sucesso. Essa abordagem preventiva, associada a campanhas de educação e à promoção de hábitos saudáveis, é essencial para reduzir a incidência e a mortalidade da doença (Cancer.org, s.d.; INCA, 2023).

Por fim, uma das limitações significativas para a realização desta revisão integrativa reside na escassez de um repositório de dados abrangente e consolidado sobre os casos de metástase transplacentária de mãe para filho. Nesse sentido, dada a raridade desse fenômeno, muitos relatos são antigos e dispersos na literatura, o que dificulta a compilação de um panorama completo. Dessa forma, a existência de um banco de dados robusto, com o maior número possível de casos documentados, seria crucial para ampliar o conhecimento científico sobre essa temática, permitindo análises mais aprofundadas e a identificação de padrões e características relevantes. Além disso, outro obstáculo encontrado foi a barreira linguística e temporal, uma vez que todos os doze artigos incluídos nesta revisão estavam em inglês, com alguns datando do século passado. Essa questão idiomática, somada à terminologia médica específica de épocas distintas, impôs desafios adicionais à tradução e interpretação precisa dos dados.

CONCLUSÃO

Portanto, os relatos analisados evidenciam a complexidade dos casos de câncer durante a gestação, apresentando implicações significativas para os desfechos maternos e neonatais. A heterogeneidade dos tipos neoplásicos - incluindo leucemia, melanoma, câncer pulmonar e câncer do colo do útero - revela desafios diagnósticos e terapêuticos intensos, agravados pela necessidade de preservar a viabilidade fetal.

Em particular, os casos de melanoma demonstram alta agressividade, com frequente metástase transplacentária, resultando em sobrevida materna reduzida e rápida progressão da doença em neonatos. A identificação de marcadores moleculares, como o mRNA BCR-ABL1, juntamente com mecanismos de evasão imunológica, evidencia a complexidade patofisiológica desses tumores e reforça a importância de abordagens personalizadas e de um monitoramento rigoroso. Ademais, a integração de múltiplas especialidades - oncologia, obstetrícia, neonatologia e cirurgia - é imprescindível para ajustar o timing das intervenções e otimizar os resultados clínicos.

Diante disso, torna-se imperativo desenvolver protocolos padronizados e realizar estudos prospectivos que aprofundem o entendimento dos mecanismos envolvidos na transmissão e progressão dos tumores durante a gestação. Assim, o aprimoramento das estratégias terapêuticas contribuirá para a melhoria dos desfechos maternos e neonatais, promovendo uma assistência integral e de alta qualidade a essas pacientes complexas.

Esses achados reforçam a urgência de novas abordagens.

Em suma, esta revisão integrativa sobre metástase transplacentária de mãe para filho evidencia a necessidade premente de avanços na organização e disseminação do conhecimento científico acerca dessa condição. A ausência de um repositório unificado e de fácil acesso, contendo o maior número possível de casos relatados, representa um entrave considerável para a compreensão aprofundada desse fenômeno singular. A superação dessa lacuna, por meio da criação de um banco de dados abrangente, certamente impulsionaria novas pesquisas e análises mais robustas. Ademais, a dificuldade inerente à tradução e interpretação de artigos em língua inglesa, sobretudo os mais antigos, ressalta a importância de iniciativas que promovam a acessibilidade e a atualização constante da literatura científica sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ARAKAWA, A.; ICHIKAWA, H.; KUBO, T.; MOTOI, N.; KUMAMOTO, T.; NAKAJIMA, M.; YONEMORI, K.; NOGUCHI, E.; SUNAMI, K.; SHIRAISHI, K.; KAKISHIMA, H.; YOSHIDA, H.; HISHIKI, T.; KAWAKUBO, N.; KURODA, T.; KIYOKAWA, T.; YAMADA, K.; YANAIHARA, N.; TAKAHASHI, K.; OKAMOTO, A.; HIRABAYASHI, S.; HASEGAWA, D.; MANABE, A.; ONO, K.; MATSUOKA, M.; ARAI, Y.; TOGASHI, Y.; SHIBATA, T.; NISHIKAWA, H.; AOKI, K.; YAMAMOTO, N.; KOHNO, T.; OGAWA, C. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 1, p. 42–50, 7 jan. 2021.

ARAKAWA, A.; TAO, K.; KOHNO, T.; OGAWA, C. Cross-individual cancer transmission to children during the gestational and perinatal periods. **Cancer Science**, v. 115, n. 4, p. 1039–1047, 18 fev. 2024.

BARBOSA, A.; SANTOS, F.; OLIVEIRA, R.; et al. Avanços recentes no manejo de neoplasias hematológicas durante a gestação. *Hematol Oncol Clin North Am*, v. 36, n. 2, p. 215–230, 2022.

BENOIT, L. et al. Cancer during Pregnancy: A Review of Preclinical and Clinical Transplacental Transfer of Anticancer Agents. **Cancers**, v. 13, n. 6, p. 1238–1238, 11 mar. 2021.

BOTSIVALI, M.; KYRTOPOULOS, S. A. Exposição transplacentária a carcinógenos e riscos para crianças: evidências de estudos de biomarcadores e a utilidade do perfil ômico. **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 4, p. 833–857, abr. 2019. DOI: 10.1007/s00204-019-02428-3.

BRODSKY, I.; BAREN, M.; KAHN, S. B.; LEWIS, G.; TELLEM, M. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. **Cancer**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 1048–1054, ago. 1965. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(196508\)18:83.0.co;2-v](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(196508)18:83.0.co;2-v).

CANCER.ORG. **Facts About the American Cancer Society**. Disponível em: <https://www.cancer.org/about-us/who-we-are/fact-sheet.html>. Acesso em: 09 fev. 2025.

CATLIN, Elizabeth A.; ROBERTS, Jesse D. Jr.; ERANA, Rodrigo; PREFFER, Frederic I.; FERRY, Judith A.; KELLIHER, Abigail S.; ATKINS, Leonard; WEINSTEIN, Howard J. Transmissão transplacentária de um linfoma de células naturais para o feto. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 2, p. 85, 1999.

CAVEL, B. Transplacental melanoma--one-year survival. **Pediatrics**, v. 57, n. 6, p. 978-9, jun. 1976.

CORREDOR-SÁNCHEZ, E.; CASTILLO, M. Câncer em mulheres grávidas e sua extensão à unidade fetoplacentária. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**, Bogotá, v. 58, n. 3, p. 232-236, 2007.

CRAMBLETT, H. G.; FRIEDMAN, J. L.; NAJJAR, S. Leucemia em um lactente nascido de uma mãe com leucemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 259, p. 727-729, 1958.

CUNNINGHAM, A. J.; LEVENO, D. J.; BLOOM, S. L.; SPONG, C. Y.; GILLETTE, A. M.; BURRIS, H. A.; et al. **Williams Obstetrics**. 25^a ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

DARGEON, H. W.; EVERSOLE, J. W.; DUCA, V. d. Malignant melanoma in an infant. **Cancer**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 299-306, jan. 1950. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:23.0.co;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:23.0.co;2-#).

FIGO. **FIGO Guidelines on Normal Labour and the Management of the Third Stage of Labour**. [S.I.]: FIGO, 2015.

FUCIC, A.; GUSZAK, V.; MANTOVANI, A. Transplacental exposure to environmental carcinogens: association with childhood cancer risks and the role of modulating factors. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 72, p. 182–190, 1 set. 2017.

GONÇALVES, T. P.; LIMA, S. D. Câncer do colo do útero durante a gestação: desafios no diagnóstico e tratamento. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, n. 3, p. 456–468, 2022.

GREAVES, M.; HUGHES, W. Cancer cell transmission via the placenta. **Evolution, Medicine, and Public Health**, v. 2018, n. 1, p. 106–115, 14 abr. 2018.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 14^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

HARRISON, T. R.; FLEISCHER, A. S.; MCCLURE, A. J.; et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20^a ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

HASSUNUMA, R. M.; GARCIA, P. C.; VENTURA, T. M. O.; SENEDA, A. L.; MESSIAS, S. H. N. Revisão integrativa e redação de artigo científico: uma proposta metodológica em 10 passos. **Integrar: Revista Multidisciplinar de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 3, 2024. DOI:

10.51189/integrar/rema/4275.

HCOR. **A evolução no combate e diagnóstico do câncer**. Hcor, 2022. Disponível em: <https://hcor.com.br/materia/evolucao-no-combate-ao-cancer>. Acesso em: 09 fev. 2025.

HENSHAW, D. L.; SUK, W. A. Diet, transplacental carcinogenesis, and risk to children. **BMJ**, p. h4636, 28 ago. 2015.

HERSKOVIC, Ethel; RYAN, Maura; WEINSTEIN, Joanna; WADHWANI, Nitin R. Transmissão materna para fetal do carcinoma cervical. **Pediatric Radiology**, v. 44, p. 856-859, 2014.

HOLLAND, E. Um caso de metástase transplacentária de melanoma maligno da mãe para o feto. **Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire**, v. 56, p. 529-536, 1949.

INCA. **Tratamento do câncer**. Instituto Nacional de Câncer - Portal Gov.br, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>. Acesso em: 09 fev. 2025.

ISODA, Takeshi; FORD, Anthony M.; TOMIZAWA, Daisuke; VAN DELFT, Frederik W.; GONZALEZ DE CASTRO, David; MITSUIKI, Noriko; SCORE, Joannah; GREAVES, Mel; MIZUTANI, Shuki. Transmissão imunologicamente silenciosa de clones cancerígenos da mãe para a prole. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 106, p. 17882-17885, 2009.

LA VECCHIA, Carlo; APOLONE, Giovani; MOSCONI, Paola. Transferência transplacentária de carcinoma de pequenas células do pulmão. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 1, p. 42-50, 2002.

MANGLA, M.; RAHIMAN, E. A.; KAUR, H.; KANIKARAM, P. Neoplasia trofoblástica gestacional com metástase concomitante para a mãe e o filho: uma revisão sistemática da literatura. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, v. 24, n. 3, p. 206-219, 7 set. 2023. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2023-5-2.

MARUKO, Keiko; MAEDA, Takatsugu; KAMITOMO, Masato; HATAE, Masayuki; SUEYOSHI, Kazunobu. Transmissão transplacentária do linfoma de células B materno. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, p. 380.e1, 2004.

MENDES, J. P.; COSTA, R. A.; SILVA, L. C. Câncer de mama e melanoma em gestantes: revisão de literatura e diretrizes clínicas. **Clinical Oncology**, v. 33, n. 5, p. 381–393, 2023.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **ABC do Câncer**, 2022. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 09 fev. 2025.

MOIOLI, Melita; MENADA, Mário Valenzano; FOPPIANO, Marilena; TRIMARCHI, Nadia; FULCHERI, Ezio; GARAVENTA, Alberto. Regressão espontânea de metástases transplacentárias de melanoma materno em recém-nascido - relato de caso e revisão da literatura. **Melanoma Research**, v. 20, p. 443-449, 2010.

MSD MANUALS. **Quimioterapia e outros tratamentos sistêmicos contra o câncer**. MSD Manuals, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/c%C3%A2ncer/preven%C3%A7%C3%A3o-e-tratamento-do-c%C3%A2ncer/quimioterapia-e-outros-tratamentos-sist%C3%AAmicos-contra-o-c%C3%A2ncer>. Acesso em: 09 fev. 2025.

OLIVEIRA, M. C.; SOUSA, A. L. **Oncologia na gravidez**: novas perspectivas terapêuticas e diagnóstico precoce. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*, v. 30, n. 4, p. 502-514, 2021.

ONCOGUIDA. **Tratamentos do câncer**. Oncoguia, 2023. Disponível em: <https://oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50>. Acesso em: 09 fev. 2025.

QUESADA SALAZAR, Natalia. Alterações musculoesqueléticas e adaptações biomecânicas durante os trimestres de gravidez: uma revisão sistemática. **Pensar en Movimiento [online]**. 2021, vol.19, n.1, pp.161-187. ISSN 1659-4436. <http://dx.doi.org/10.15517/pensarmov.v19i1.44961>.

REZENDE, R. **Obstetrícia Fundamental**: Um Livro de Referência para Estudantes e Profissionais. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/2024/02/rezende-obstetricia-fundamental-livro-e-referencia-para-estudantes-e-profissionais>. Acesso em: 09 fev. 2025.

SALEH, M.; et al. Endocrine Regulation in Pregnancy: The Role of the Placenta. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 3, p. 456–478, 2019.

SILVA, F. L.; PEREIRA, R. Diagnóstico e manejo do câncer durante a gestação: desafios e avanços recentes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, n. 6, p. 765–780, 2022.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Integrative review: what is it? how to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

TEKSAM, Mehmet; MCKINNEY, A.; SHORT, J.; CASEY, S. O.; TRUWIT, C. L. Metástase intracraniana via transmissão transplacentária (vertical) de câncer de pulmão de pequenas células materno para o feto - achados de TC e RM. **Acta Radiologica**, v. 45, p. 577-579, 2004.

TOLAR, J. P.; COAD, J. E.; NEGLIA, S. Transferência transplacentária de carcinoma de pequenas células do pulmão. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, p. 1501-1502, 2002.

TORRACO, R. J. Writing integrative literature reviews: guidelines and examples. **Human Resource Development Review**, v. 4, n. 3, p. 356–367, set. 2005.

TRUMBLE, Eric R.; PEARL, Gary; WALL, Judith. Transmissão transplacentária de melanoma metastático para a fossa posterior. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 103, p. 191-193, 2005.

VALENZANO, M. M.; MOIOLI, M.; GARAVENTA, A.; NOZZA, P.; FOPPIANO, M.; TRIMARCHI, N.; FULCHERI, E. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn: case report and review of the literature. **Melanoma Research**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 443-449, dez. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). doi:10.1097/cmr.0b013e32833faf6a.

VENCERO. **Tipos de tratamento do câncer**. Vencer o Câncer, 2023. Disponível em: <https://vencerocancer.org.br/o-que-e-cancer/tipos-de-tratamento>. Acesso em: 09 fev. 2025.

VERCRUYSSSE, D. C. M.; DEPREZ, S.; SUNAERT, S.; CALSTEREN, K. V.; AMANT, F. Efeitos da exposição pré-natal ao tratamento do câncer no desenvolvimento neurocognitivo, uma revisão. **Neurotoxicology**, v. 54, p. 11-21, maio 2016. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.02.013.

WALKER, John W.T.; REINISCH, John F.; MONFORTE, Hector L. Adenocarcinoma pulmonar materno metastático para o feto - primeiro relato de caso registrado e revisão da literatura. **Pediatric Pathology and Molecular Medicine**, v. 21, p. 57-69, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience**. Geneva: World Health Organization, 2016.

PREVALÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2019 A 2023

Laura Bianca Ferreira Lopes¹;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues²;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino³;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Damião Bruno de Medeiros⁵;

<http://lattes.cnpq.br/8795729254942016>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁶;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁷;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Francisca Germana da Silva Sales⁸;

<https://orcid.org/0009-0003-9897-1728>

Givaldo De Alencar Lima Júnior⁹;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar⁹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Júlio César Silva^{*10};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Lavinia Maria Aquino Pereira¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/2802311828273922>

Luís Pereira-de-Morais¹²;

<https://orcid.org/0000-0001-6659-2502>

Maria Gabriely de Lima Silva¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Paula Patrícia Marques Cordeiro¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8117>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁶;

<https://orcid.org/0009-0000-0022-7684>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Raul Felipe Oliveira Véras¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Sarah Laís da Silva Rocha¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-0346-0913>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²¹.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: O câncer de mama é um grave problema de saúde pública, com altas taxas de prevalência e mortalidade, especialmente na região Nordeste do Brasil. Este estudo buscou analisar as taxas de prevalência e mortalidade do câncer de mama no estado do Ceará entre 2019 e 2023. Além disso, o trabalho buscou comparar os dados do Ceará com a média nacional e com outros estados brasileiros, a fim de identificar possíveis lacunas e desafios regionais no enfrentamento do câncer de mama. A metodologia adotada consistiu em um estudo epidemiológico descritivo com abordagem quantitativa, utilizando dados secundários provenientes de bases públicas, como o DATASUS e INCA. Os dados analisados demonstram um aumento no número de novos casos de câncer de mama no Ceará entre 2019 e 2023, com maior incidência em mulheres acima dos 40 anos e pico entre 50 e 59 anos. No entanto, a taxa de mortalidade no estado em 2023 foi inferior à média do Nordeste e do Brasil, sugerindo que, apesar do crescimento do número de casos, avanços no diagnóstico precoce e no tratamento podem estar contribuindo para a redução da letalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama. Prevalência. Mortalidade.

PREVALENCE OF BREAST CANCER IN THE STATE OF CEARÁ FROM 2019 TO 2023

ABSTRACT: Breast cancer is a serious public health problem, with high prevalence and mortality rates, especially in the Northeast region of Brazil. This study sought to analyze the prevalence and mortality rates of breast cancer in the state of Ceará between 2019 and 2023. In addition, the work sought to compare data from Ceará with the national average and with other Brazilian states, in order to identify possible gaps and regional challenges in tackling breast cancer. The methodology adopted consisted of a descriptive epidemiological study with a quantitative approach, using secondary data from public databases, such as DATASUS and INCA. The data analyzed demonstrate an increase in the number of new cases of breast cancer in Ceará between 2019 and 2023, with a higher incidence in women over 40 years of age and a peak between 50 and 59 years of age. However, the mortality rate in the state in 2023 was lower than the average for the Northeast and Brazil, suggesting that, despite the increase in the number of cases, advances in early diagnosis and treatment may be contributing to the reduction in lethality.

KEY-WORDS: Breast Cancer. Prevalence. Mortality.

INTRODUÇÃO

A prevalência de câncer de mama representa um dos principais desafios de saúde pública, especialmente no contexto brasileiro, onde o número de casos vem crescendo nos últimos anos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é o tipo de neoplasia mais prevalente entre as mulheres, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma, sendo responsável por elevados índices de morbidade e mortalidade no país (INCA, 2023; SIEGEL et al., 2021).

O câncer de mama é uma doença causada pela multiplicação descontrolada de células da mama, formando um tumor, o qual tem potencial de invadir outros órgãos, acarretando metástase, o que ocorre, principalmente, quando há um diagnóstico tardio da enfermidade. Dessa maneira, a maior parte dos casos, ao serem tratados de maneira adequada e em tempo oportuno, apresentam melhor prognóstico (INCA, 2022).

De acordo com o estudo “Panorama da atenção ao câncer de mama no Sistema Único de Saúde (SUS)”, entre 2015 e 2021, no estado do Ceará, mais da metade das mulheres que descobriram câncer de mama apresentam um diagnóstico tardio, o que ocorreu em 55% dos casos, com isso, o estado cearense ficou em 1º lugar no nordeste em relação aos diagnósticos tardios da doença. Nesse contexto, fica evidente a necessidade de realizar os diagnósticos desse câncer de maneira precoce, sobretudo no Ceará (ABRALE, 2024).

Entre 2019 e 2023, ocorreram transformações significativas no sistema de saúde devido à pandemia de COVID-19, que afetaram o diagnóstico e o acompanhamento de doenças crônicas, incluindo o câncer de mama. Estudos indicam que a pandemia resultou

em uma queda na realização de exames preventivos, como a mamografia, o que pode ter impacto nas taxas de incidência detectadas oficialmente e nas características clínicas dos casos diagnosticados (FURLAN; GOMES, 2023). Esse fator torna ainda mais relevante a análise do período mencionado, uma vez que as mudanças no cenário de saúde global afetaram diretamente o diagnóstico e o tratamento de pacientes oncológicos em várias regiões do Brasil, inclusive no Ceará.

Além disso, o estudo da incidência de câncer de mama no Ceará permite a observação de padrões específicos de ocorrência da doença que podem estar associados a características socioeconômicas e culturais da população local. A pobreza, o baixo nível de escolaridade e a falta de acesso adequado a informações de saúde podem estar relacionados a um menor conhecimento sobre a importância dos exames de detecção precoce, como a mamografia (SCHAFER *et al*, 2021). Essa realidade impõe a necessidade de estratégias de conscientização e educação em saúde, principalmente em áreas mais remotas, onde a cobertura dos serviços de saúde é limitada. Portanto, tem-se a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: quais fatores contribuem para os níveis de incidência do câncer de mama no estado do Ceará?

Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo analisar a incidência de câncer de mama no estado do Ceará entre 2019 e 2023, observando possíveis variações e tendências ao longo desses anos. A partir dessa análise, espera-se contribuir com subsídios para o desenvolvimento de políticas públicas que aprimorem o rastreamento e o tratamento do câncer de mama na região, atendendo às particularidades da população cearense. A compreensão desses dados pode fornecer informações importantes para a redução de desigualdades no acesso à saúde e melhorar as perspectivas de prevenção e controle dessa neoplasia.

REVISÃO DE LITERATURA

Câncer

Embora frequentemente seja considerada uma única condição, o câncer abrange um conjunto diversificado de doenças que se originam do processo de carcinogênese. Esse processo envolve várias alterações no fenótipo celular, predominantemente resultantes de modificações genéticas adquiridas em células que não atingiram a diferenciação terminal. As células cancerígenas possuem a capacidade de se proliferar descontroladamente, não respondem adequadamente aos sinais que regulam o crescimento, evitam a morte celular programada e podem se replicar além dos limites normais impostos pelo comprimento dos telômeros, resultando em uma multiplicação desordenada (HANAHAN, 2022).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que para cada ano do triênio 2023-2025 ocorrerão, no Brasil, 704 mil casos novos de câncer, sendo que

se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma, tem-se 483 mil novos casos. Os dados mostram que, nos homens, os tipos de câncer mais frequentes, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, são câncer de próstata (21,0%), de cólon e reto (6,4%), de pulmão (5,3%), de estômago (3,9%) e de cavidade oral (3,2%). Já nas mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama (20,3%), de cólon e reto (6,5%), de colo do útero (4,7%), de pulmão (4,0%) e de tireoide (3,9%) figuram entre os principais. Destaca-se que o câncer de pele não melanoma representa 31,3% dos casos. (INCA, 2022).

Câncer de Mama

O câncer de mama é um tipo de tumor maligno que se origina nas células da mama. Esse tipo de câncer se desenvolve quando as células mamárias começam a crescer de maneira descontrolada, formando um nódulo ou massa. Ele afeta, principalmente, mulheres, embora também atinja homens, sendo que a incidência nesse último grupo representa apenas 1% do total de casos da doença (INCA, 2019a; INCA, 2022).

Em relação à fisiopatologia do câncer de mama, inicia-se com o crescimento rápido e desordenado das células cancerígenas, caracterizado por um comportamento agressivo e incontrolável, independentemente da exposição a agentes cancerígenos ou carcinógenos. Nesse contexto, as células podem passar por mutações espontâneas que, inicialmente, não afetam seu desenvolvimento normal. No entanto, essas alterações podem ocorrer em genes específicos, chamados proto-oncogenes, que permanecem inativos em células normais. Quando ativados, esses genes se transformam em oncogenes, que são responsáveis pela malignização das células normais, levando à sua neoplasia. As características individuais dos sujeitos podem influenciar a instalação do dano celular (SANTOS; GONZAGA, 2018).

Em termos gerais, a formação do tumor (oncogênese ou carcinogênese) é um processo lento, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se multiplique e forme um tumor visível. Esse tempo é determinado pela frequência e duração da exposição a agentes cancerígenos, além da interação entre esses agentes (SANTOS; GONZAGA, 2018).

Epidemiologia e Fatores de risco

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo, excluindo o câncer de pele não melanoma, e é a principal causa de morte por câncer nesse grupo populacional. O câncer de mama permanece como uma questão significativa de saúde pública global, representando aproximadamente 30% dos casos de câncer entre mulheres. Além disso, estima-se que ele seja responsável por 15% das mortes relacionadas a outros tipos de câncer (SIEGEL et al., 2021).

No Brasil, a estimativa é de que haja cerca de 74 mil novos casos de câncer de mama anualmente durante o triênio de 2023 a 2025, o que representa uma taxa ajustada

de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres. Além disso, essa doença é a maior responsável por mortes por câncer entre as mulheres. (INCA, 2022; MAIA et al, 2023).

Entre os principais fatores de risco para o câncer de mama, destacam-se a idade avançada, que indica uma longa exposição a fatores endógenos e exógenos ao longo da vida, e características reprodutivas, como menarca precoce, menopausa tardia, ausência de filhos, primeira gravidez após os 30 anos e alterações hormonais. Além disso, a história familiar e pessoal, fatores genéticos e hereditários, assim como os hábitos de vida, são considerados relevantes (RIBEIRO et al., 2021).

Adicionalmente, a literatura aponta que hábitos não saudáveis, como consumo de álcool, tabagismo, sedentarismo e uma alimentação baseada em produtos industrializados, contribuem para o aumento do risco de desenvolver câncer de mama (SUNY et al., 2017).

Diagnóstico

A estratégia inicial para a detecção precoce do câncer de mama envolve diversas ações de rastreamento, dentre elas, tem-se o Autoexame das Mamas (AEM), em que a própria mulher palpa e inspeciona as mamas a partir de orientações específicas da técnica. No entanto, tal exame não é capaz de descobrir tumores de até 1 centímetro, além de contribuir para que muitas mulheres não busquem a realização de exames de rastreamento com padrão ouro, a exemplo da mamografia, por não identificarem nenhuma alteração ao se realizarem o ato de se auto apalpar (OLIVEIRA DA, et al., 2020).

Outro método fundamental é a mamografia, que se destaca como um exame de imagem essencial para o diagnóstico de patologias mamárias. A mamografia é considerada o padrão ouro para o diagnóstico do câncer de mama e deve ser realizada anualmente em mulheres entre 45 e 54 anos. Para aquelas acima dessa faixa etária, o exame deve ser feito a cada dois anos. Além disso, deve ser realizada sempre que houver nódulos mamários ou qualquer alteração percebida nas mamas. A ultrassonografia mamária desempenha um papel importante no diagnóstico diferencial das lesões, ajudando a caracterizar o tumor e a orientar possíveis procedimentos intervencionistas (INCA, 2019).

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é outra ferramenta importante no diagnóstico do câncer de mama, sendo o método de imagem preferido para pacientes com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Sua utilização clínica está intimamente relacionada ao estadiamento dos tumores, em conjunto com a mamografia, para determinar a presença, a extensão e a gravidade do tumor (BARCELOS MB et al., 2020).

Dessa maneira, para padronizar os laudos mamográficos, seja dos exames de ultrassonografia ou de RNM, foi adotado o modelo do sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), que inclui seis categorias que descrevem a densidade radiológica do tecido mamário. A classificação deste sistema é a seguinte: Tipo 1 - mamas normais, sem achados mamográficos de malignidade; Tipo 2 - mamas moderadamente densas, com

achados mamográficos benignos; Tipo 3 - mamas heterogeneamente densas, com achados mamográficos provavelmente benignos; Tipo 4 - mamas extremamente densas, com achados mamográficos suspeitos de malignidade (biópsia recomendada); Tipo 5 - achados mamográficos altamente suspeitos de malignidade (cirurgia e biópsia recomendadas); e, finalmente, Tipo 0 - resultado incompleto ou inconclusivo (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2018).

Tratamento

O tratamento do câncer de mama varia devido ao estadiamento da doença, às suas características biológicas e às condições da paciente. Dessa forma, pode ser dividido em tratamento local, o qual inclui cirurgia e radioterapia, e em tratamento sistêmico, que abarca quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (INCA, 2022).

A cirurgia é geralmente o primeiro passo no tratamento do câncer de mama, permitindo a remoção de uma parte significativa do tecido afetado. Contudo, essa abordagem pode não ser suficiente, já que é possível que parte do tecido canceroso permaneça no organismo, o que torna necessário um tratamento complementar, conhecido como tratamento adjuvante. O procedimento cirúrgico pode incluir a remoção parcial da mama (segmentectomia) ou, em casos mais avançados, a retirada total da mama (mastectomia) (FRANCESCHINI et al., 2015).

A radioterapia é um tratamento aplicado a diversos tipos de tumores, que atua impedindo o crescimento ou até mesmo destruindo as células cancerosas por meio da utilização de raios de alta energia, como os raios X, ou partículas que eliminam as células malignas (INFOMAMA, 2017).

A quimioterapia é um método que utiliza compostos químicos, conhecidos como quimioterápicos, para tratar doenças causadas por agentes biológicos. Os agentes empregados no tratamento do câncer afetam tanto as células cancerosas quanto as células normais, o que resulta em diversos efeitos colaterais. A administração pode ser realizada por via intravenosa ou oral (INCA, 2011).

A hormonioterapia, também conhecida como terapia endócrina ou hormonal, é um tratamento que visa inibir a atividade dos hormônios que influenciam o crescimento de tumores. É utilizada no tratamento do câncer de mama e de próstata, ambos associados a distúrbios hormonais, e pode ser controlada por meio de inibidores hormonais ou hormônios que neutralizam os efeitos de outros hormônios. A administração dos medicamentos é, em sua maioria, feita por via oral (BURSTEIN et al., 2014).

A terapia-alvo concentra-se no combate específico às células tumorais, direcionando a ação dos medicamentos exclusivamente para elas. Isso reduz a interferência nas células saudáveis e, conseqüentemente, minimiza os efeitos colaterais. Dessa forma, o medicamento tem um alvo definido, como uma molécula específica da célula tumoral,

inibindo uma proteína ou uma via de sinalização particular (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015).

Prognóstico

A classificação dos fatores prognósticos é realizada considerando tanto as características do tumor quanto da paciente. Os fatores relacionados ao tumor incluem: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho, presença de receptores hormonais e invasão linfonodal. Quanto ao paciente, fatores como idade no momento do diagnóstico, histórico familiar, índice de massa corporal (IMC) e outras características genéticas, que ainda não estão completamente definidas, também são relevantes (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009).

O câncer de mama afeta predominantemente mulheres após a menopausa, sendo menos comum em mulheres jovens com menos de 35 anos. No entanto, as pacientes na faixa etária de 30 a 35 anos tendem a ter uma sobrevida pior, enquanto aquelas entre 40 e 50 anos ou mais apresentam um prognóstico melhor em comparação (GUERRA, 2007).

O baixo nível socioeconômico está relacionado a um prognóstico menos favorável devido ao acesso inadequado aos serviços de saúde. Isso resulta em atrasos no diagnóstico e em uma qualidade inferior no tratamento, o que, por sua vez, diminui a sobrevida livre de doenças. Estudos mostram que a sobrevida é melhor em países desenvolvidos, enquanto países em desenvolvimento apresentam resultados menos favoráveis (GUERRA, 2007; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Foi observado que pacientes com nível superior de escolaridade têm uma sobrevida superior em comparação com aquelas que completaram o segundo grau, o primeiro grau ou que são analfabetas. O risco de óbito é menor entre as mulheres com maior nível educacional, o que pode ser atribuído à sua maior frequência de exames clínicos das mamas e à realização de mamografias (SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

METODOLOGIA

Caracterização do tipo de pesquisa e fonte dos dados

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa quantitativa, descritiva e analítica, utilizando dados secundários provenientes de bases públicas confiáveis, como o Instituto Nacional do Câncer (INCA) e DATASUS. Essa abordagem permitiu a análise estatística dos dados de prevalência, mortalidade e distribuição de serviços de saúde relacionados ao câncer de mama no Ceará durante o período de 2019 a 2023.

A natureza quantitativa da pesquisa é adequada para medir padrões, identificar tendências e realizar comparações regionais e temporais. Por ser descritiva, busca apresentar as características principais da prevalência e mortalidade do câncer de mama,

enquanto a dimensão analítica visa compreender as relações entre variáveis, como a distribuição geográfica dos serviços de saúde e as taxas de diagnóstico precoce.

Para a análise dos dados foi utilizado o método de estudo de corte transversal, que possibilita uma visão abrangente e simultânea dos fenômenos em estudo. O estudo de corte transversal, também conhecido como estudo de prevalência, é uma abordagem metodológica que permite observar e analisar um conjunto de variáveis em um único ponto no tempo. Nesse tipo de estudo, os dados são coletados de uma população ou de um subconjunto representativo, fornecendo uma “fotografia” dos fenômenos investigados.

Análise de dados

A coleta de dados incluiu a tabulação de informações em planilhas, onde foram organizadas variáveis como idade, Unidade de Federação de residência, data do diagnóstico, número de casos novos, número de óbitos, taxa de mortalidade, número de mamografias realizadas, etc. A análise foi comparativa, confrontando os dados obtidos no Ceará com a média nacional e com as taxas de outros estados brasileiros, proporcionando uma perspectiva contextualizada sobre a situação do câncer de mama na região. Além disso, foram utilizados gráficos e tabelas para ilustrar os resultados e facilitar a interpretação dos resultados.

Aspectos éticos

Neste estudo, não foi necessário submeter o projeto a um comitê de ética. Isso se deve ao fato de que a pesquisa utilizou dados secundários já disponíveis em fontes públicas, sem a necessidade de interação direta com os sujeitos da pesquisa. Os dados obtidos não permitem a identificação individual dos pacientes, respeitando a confidencialidade e a privacidade das informações. Conforme estabelecido pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, pesquisas que envolvem dados já coletados e disponíveis publicamente não exigem a aprovação de um comitê de ética, desde que não haja risco à privacidade dos indivíduos ou uso inadequado dos dados. Portanto, a pesquisa se concentrou na análise estatística e documental de informações já existentes, evitando qualquer tipo de envolvimento direto com os participantes do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Prevalência

O câncer de mama é uma das principais neoplasias que afetam a população feminina no Brasil, apresentando variações em sua incidência conforme a geografia e os fatores socioeconômicos de cada região. Observa-se, de acordo com os dados apresentados na

tabela 01, que o ano de 2023 apresentou o maior número de novos casos em todo o período analisado, totalizando, no Brasil, 64.345 casos novos da doença. As regiões Sudeste e Nordeste registraram os maiores números de casos no Brasil no referido ano, totalizando 27.744 e 16.977, respectivamente.

Tabela 01 - Casos por ano do diagnóstico de Câncer de mama no Brasil, segundo UF da residência

Região/UF	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Norte	2.126	2.284	2.353	2.598	2.530	11.891
Rondônia	315	381	426	431	481	2.034
Acre	73	82	146	161	139	601
Amazonas	544	709	507	522	565	2.847
Roraima	60	93	95	143	119	510
Pará	866	759	855	900	843	4.223
Amapá	58	77	99	125	80	439
Tocantins	210	183	225	316	303	1.237
Nordeste	13.259	12.176	14.738	15.489	16.977	72.639
Maranhão	770	1.281	2.503	2.427	2.503	9.484
Piauí	641	477	630	662	837	3.247
Ceará	2.274	2.057	2.280	2.387	2.349	11.347
Rio Grande do Norte	1.373	1.360	1.655	1.649	2.589	8.626
Paraíba	1.000	942	1.070	1.150	1.207	5.369
Pernambuco	2.960	2.345	2.414	2.426	2.497	12.642
Alagoas	622	600	691	777	713	3.403
Sergipe	422	385	467	497	487	2.258
Bahia	3.197	2.729	3.028	3.514	3.795	16.263
Sudeste	24.614	22.356	25.323	26.437	27.744	126.474
Minas Gerais	6.013	5.597	6.215	7.394	7.393	32.612
Espírito Santo	1.113	1.018	1.354	1.483	1.502	6.470
Rio de Janeiro	4.695	4.211	4.938	4.418	4.660	22.922
São Paulo	12.793	11.530	12.816	13.142	14.189	64.470
Sul	10.996	10.048	10.943	12.623	13.096	57.706
Paraná	3.825	3.416	3.681	4.483	4.814	20.219
Santa Catarina	2.564	2.400	2.768	2.909	3.029	13.670
Rio Grande do Sul	4.607	4.232	4.494	5.231	5.253	23.817
Centro-Oeste	3.217	3.072	3.290	3.686	3.998	17.263
Mato Grosso do Sul	636	564	730	789	856	3.575
Mato Grosso	656	609	594	711	887	3.457
Goiás	1.337	1.242	1.335	1.468	1.516	6.898
Distrito Federal	588	657	631	718	739	3.333

Fonte: BRASIL (2025)

Ao longo do período analisado, o Ceará acumulou um total de 11.347 novos casos de câncer de mama. Esses números indicam uma oscilação na incidência da doença, possivelmente influenciada por fatores como a pandemia de COVID-19, que pode ter impactado a detecção precoce e o acesso aos serviços de saúde. Além disso, o crescimento nos últimos anos sugere um aumento na identificação dos casos, seja por maior conscientização da população ou ampliação da cobertura de exames preventivos.

Comparado a outros estados da região Nordeste, o Ceará apresentou um dos maiores números de novos casos ao longo do período. Esse dado ressalta a importância de estratégias contínuas de prevenção e diagnóstico precoce, incluindo campanhas de conscientização, acesso facilitado a exames de rastreamento e políticas públicas voltadas para o tratamento adequado da doença.

A tabela 02 apresenta os dados referentes aos novos casos de câncer de mama no estado do Ceará em 2023, por faixa etária. No total, foram registrados 2.349 casos no estado, com um aumento progressivo da incidência a partir dos 30 anos de idade.

Tabela 02 – Casos novos de Câncer de mama por faixa etária no estado do Ceará, em 2023.

Faixa etária	Número de casos	(%)
0 a 19 anos	3	0,13%
20 a 24 anos	9	0,38%
25 a 29 anos	24	1,02%
30 a 34 anos	55	2,34%
35 a 39 anos	148	6,30%
40 a 44 anos	273	11,62%
45 a 49 anos	293	12,47%
50 a 54 anos	286	12,18%
55 a 59 anos	328	13,96%
60 a 64 anos	273	11,62%
65 a 69 anos	233	9,92%
70 a 74 anos	159	6,77%
75 a 79 anos	150	6,39%
80 anos e mais	115	4,90%
Total	2.349	100,00%

Fonte: BRASIL (2025)

As faixas etárias com maior número de casos foram aquelas entre 50 e 59 anos, representando 13,96% (328 casos), seguidas pelo grupo de 45 a 49 anos, com 12,47% (293 casos), e de 50 a 54 anos, com 12,18% (286 casos). A partir dos 40 anos, a incidência da doença se eleva significativamente, sendo que as faixas de 40 a 44 anos e 60 a 64 anos registraram 273 casos cada, correspondendo a 11,62% do total. Esse padrão

sugere uma predominância do câncer de mama em mulheres na fase de transição para o climatério e menopausa, período associado a alterações hormonais que podem influenciar o desenvolvimento da doença.

Em idades mais avançadas, os números começam a declinar, embora ainda representem uma parcela significativa dos casos. Na faixa de 65 a 69 anos, foram registrados 233 casos (9,92%), enquanto entre 70 e 74 anos houve uma redução para 159 casos (6,77%), seguidos por 150 casos (6,39%) na faixa de 75 a 79 anos e 115 casos (4,90%) entre pessoas com 80 anos ou mais. Essa redução pode estar associada a fatores como menor expectativa de vida e possíveis limitações no rastreamento e diagnóstico da doença nessa população.

Nas faixas etárias mais jovens, o câncer de mama foi menos frequente. Apenas 3 casos foram registrados entre indivíduos com até 19 anos (0,13%), enquanto a incidência permaneceu abaixo de 2,5% para os grupos de 20 a 24 anos, 25 a 29 anos e 30 a 34 anos. Esse dado reforça que, embora raro, o câncer de mama pode acometer indivíduos mais jovens, o que destaca a importância do rastreamento precoce em casos de histórico familiar e outros fatores de risco.

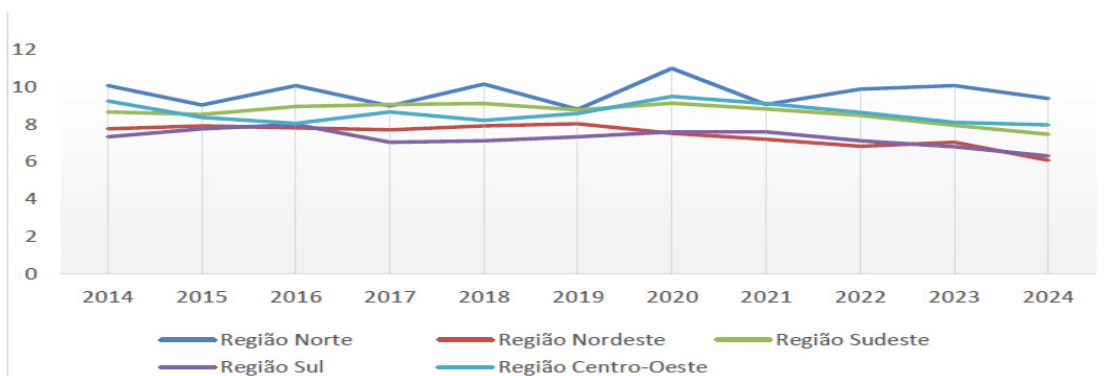
De modo geral, a análise dos dados evidencia que o câncer de mama no Ceará em 2023 afetou predominantemente mulheres a partir dos 40 anos, com pico de incidência entre 50 e 59 anos. Esses resultados ressaltam a necessidade de políticas públicas voltadas para a prevenção e detecção precoce, como a ampliação do acesso à mamografia para mulheres a partir dos 40 anos, além de campanhas educativas que incentivem o autocuidado e o diagnóstico precoce.

Taxa de Mortalidade

A evolução da taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil entre 2014 e 2024 (gráfico 01) mostra uma tendência geral de queda, com variações regionais. A Região Norte apresentou oscilações, mas manteve uma taxa relativamente estável nos últimos anos. No Nordeste, houve redução gradual, sugerindo avanços no combate à doença. O Sul apresentou a maior queda, refletindo possíveis melhorias nos serviços de saúde. O Sudeste manteve taxas mais baixas e estáveis, enquanto o Centro-Oeste, apesar de iniciar com a maior taxa, mostrou um declínio significativo.

De maneira geral, os dados demonstram que, apesar das oscilações, houve uma tendência de queda na taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil ao longo dos últimos 10 anos. Isso pode estar relacionado à ampliação do acesso ao diagnóstico precoce, avanços terapêuticos e políticas públicas voltadas para o combate à doença. Entretanto, as disparidades regionais sugerem que ainda há desigualdades no acesso à saúde, exigindo esforços específicos para cada região.

Figura 1: Taxas de mortalidade por câncer de mama por região brasileira, entre 2014 e 2024.



A taxa de mortalidade no estado do Ceará, entre 2019 e 2023 foi de 5,57, sendo inferior à média do Nordeste (7,28) e do Brasil (8,10), conforme apresentado na Tabela 03.

Tabela 3: Taxas de mortalidade por câncer de mama por região brasileira e UF, entre 2019 e 2023.

Região/Unidade da Federação	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Região Norte	8,81	11	6,06	6,88	6,83	6,75
Região Nordeste	8,04	7,53	7,2	6,84	6,84	7,28
Região Sudeste	8,77	6,14	8,82	8,48	7,86	8,6
Região Sul	7,34	7,6	7,61	7,12	6,8	7,26
Região Centro-Oeste	8,58	6,5	6,13	8,64	8,11	8,78
Ceará	5,14	5,26	6,01	5,05	6,28	5,57
Total	8,34	8,57	8,24	7,6	7,51	8,1

A tabela 04 mostra o número de óbitos por câncer de mama no Brasil entre 2019 e 2023. No período analisado, o total de mortes no país foi de 30.219 casos, com tendência de crescimento ao longo dos anos, especialmente a partir de 2021. A Região Sudeste concentrou o maior número de óbitos, totalizando 15.649, representando mais de 50% das mortes no período. A Região Nordeste foi a segunda com maior número de óbitos, registrando 6.244 casos, seguida pelo Sul (5.040), Centro-Oeste (1.989) e Norte (1.297).

Tabela 4: Número de óbitos por câncer de mama, Brasil, Regiões e Unidades da Federação, entre 2019 e 2023

Região/Unidade da Federação	201G	2020	2021	2022	2023	Total
Região Norte	20G	247	231	2G7	283	1.2G7
Rondônia	34	35	40	44	45	1GG
Acre	10	13	14	16	16	71
Amazonas	48	4G	34	61	52	252
Roraima	10	7	13	1G	15	64
Pará	82	114	88	122	12G	543
Amapá	6	G	10	5	8	40
Tocantins	1G	20	32	30	18	128
Região Nordeste	1.283	1.124	1.205	1.268	1.285	6.244
Maranhão	125	117	11G	148	126	641
Piauí	28	37	36	35	46	183
Ceará	114	102	124	120	15G	625
Rio Grande do Norte	66	66	57	63	86	350
Paraíba	103	85	G3	GG	103	4G3
Pernambuco	366	267	266	318	2G8	1.532
Alagoas	GG	G6	104	G4	110	507
Sergipe	57	34	32	51	35	214
Bahia	325	320	374	340	322	1.6GG
Região Sudeste	3.240	2.G51	2.G53	3.211	3.101	15.64G
Minas Gerais	580	502	540	5G7	5G8	2.871
Espírito Santo	152	13G	115	112	126	656
Rio de Janeiro	G20	857	7G3	886	838	4.357
São Paulo	1.588	1.453	1.505	1.616	1.53G	7.765
Região Sul	GG2	G21	G50	1.061	1.04G	5.040
Paraná	356	327	367	373	382	1.832
Santa Catarina	253	230	21G	274	27G	1.270
Rio Grande do Sul	383	364	364	414	388	1.G38
Região Centro-Oeste	380	36G	381	40G	424	1.G8G
Mato Grosso do Sul	88	7G	G0	G8	120	480
Mato Grosso	50	48	56	82	60	301
Goiás	155	15G	161	13G	146	768
Distrito Federal	87	83	74	G0	G8	440
Total	6.104	5.612	5.720	6.246	6.142	30.21G

Fonte: BRASIL (2025)

No Nordeste, observa-se uma relativa estabilidade nos números, com pequenas variações entre os anos. Em 2019, foram registrados 1.283 óbitos, enquanto em 2023 houve um leve aumento para 1.285. No que diz respeito a taxa de crescimento do número de óbitos por câncer de mama nessa região, o estado do Ceará ocupou a segunda posição (39%), perdendo apenas para o Piauí (64%).

Os dados reforçam a importância de políticas públicas regionais voltadas à prevenção, rastreamento e tratamento do câncer de mama, considerando as particularidades socioeconômicas e estruturais de cada estado. A concentração da mortalidade no Sudeste pode estar associada a uma maior densidade populacional e a um sistema de saúde mais estruturado, permitindo um diagnóstico mais frequente. Já no Nordeste, e particularmente no Ceará, os números sugerem desafios na detecção precoce e na efetividade do tratamento. Dessa forma, a análise detalhada dos dados estaduais se faz necessária para direcionar estratégias mais eficazes na redução da mortalidade por câncer de mama no Brasil.

Cobertura das ações de rastreamento

A tabela 0 mostra o número de mamografias de rastreamento de mulheres de de 50 a 69 anos, realizadas no SUS, no período de 2019 a 2023, segundo as Regiões do Brasil.

Tabela 5: Número de mamografias de rastreamento em mulheres de 50 a 69 anos realizadas no Sistema Único de Saúde. Brasil, Regiões e Unidades da Federação, de 2019 a 2023.

Região/UF	201G	2020	2021	2022	2023
Norte	66.423	51.121	65.370	82.G11	87.211
Acre	4.623	1.6G0	1.641	5.000	6.225
Amapá	127	2.512	4.713	5.475	5.735
Amazonas	1G.G28	10.155	13.68G	13.433	1G.550
Pará	28.265	28.012	2G.744	37.2G2	37.81G
Rondônia	5.564	4.286	6.262	11.007	7.678
Roraima	2.444	1.374	4.41G	6.1GG	6.043
Tocantins	5.472	3.0G2	4.G02	4.505	4.161
Nordeste	588.136	323.276	518.680	586.403	644.7G5
Alagoas	4G.281	32.1G2	44.868	46.8G1	36.280
Bahia	1GG.G3G	106.02G	178.2G7	18G.8G5	218.271
Ceará	51.473	31.676	44.303	65.615	77.301
Maranhão	24.003	17.G54	32.G07	45.8G5	37.066
Paraíba	3G.301	22.261	32.516	35.534	37.31G
Pernambuco	128.883	61.G2G	100.417	106.377	110.314
Piauí	37.738	15.G48	28.G82	32.056	55.50G
Rio Grande do Norte	34.140	21.G22	31.086	36.055	42.G3G
Sergipe	23.378	13.365	25.304	28.085	2G.7G6
Sudeste	1.266.154	753.G08	GG4.784	1.25G.3G0	1.276.566
Espírito Santo	58.85G	31.548	41.750	50.555	56.643
Minas Gerais	2G5.675	163.801	221.687	274.G66	268.457
Rio de Janeiro	155.0G4	80.572	122.6GG	14G.68G	178.778
São Paulo	756.526	477.G87	608.648	784.180	772.688
Sul	501.450	2G3.003	388.480	4G1.240	517.284
Paraná	207.7G6	111.375	146.128	1G8.484	210.543
Rio Grande do Sul	1G8.611	130.188	164.G27	1GG.127	205.46G
Santa Catarina	G5.043	51.440	77.425	G3.62G	101.272
Centro-oeste	105.670	51.G6G	87.G6G	122.151	133.437
Distrito Federal	7.772	5.085	8.023	7.800	1G.G64
Goiás	48.714	25.331	42.304	54.GG3	60.571
Mato Grosso	1G.12G	8.274	12.725	26.577	24.382
Mato Grosso do Sul	30.055	13.27G	24.G17	32.781	28.520
Brasil	2.527.833	1.473.277	2.055.283	2.542.0G5	2.65G.2G3

Fonte: BRASIL (2024) *apud* INCA (2024)

A análise do número de mamografias de rastreamento realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil entre 2019 e 2023 revela variações significativas ao longo dos anos, com uma queda acentuada em 2020, seguida por uma retomada progressiva nos anos seguintes. No período analisado, foram realizadas um total de 9.257.781 mamografias no país, sendo que o ano de 2020 registrou o menor número de exames (1.473.277), provavelmente devido ao impacto da pandemia da COVID-19, que resultou na redução de atendimentos preventivos e na sobrecarga do sistema de saúde. A partir de 2021, houve um aumento constante, atingindo o maior número de exames em 2023 (2.659.293).

A Região Sudeste concentrou a maior quantidade de mamografias realizadas, totalizando 5.550.802 exames no período, com destaque para os anos de 2022 e 2023, que ultrapassaram 1,2 milhão de exames cada. O Nordeste foi a segunda região com maior volume de exames (2.661.290), apresentando também uma queda expressiva em 2020 (323.276) e uma retomada gradual até 2023 (586.403). O Sul registrou 2.191.457 mamografias no período, o Norte contabilizou 353.036, e o Centro-Oeste, 501.196.

Nesse sentido, o estado do Ceará se destacou como um dos mais representativos no volume de exames realizados. Assim, em 2019, foram contabilizadas 51.473 mamografias no estado. Com a pandemia, esse número caiu para 31.676 em 2020, uma redução de 38,5%. A recuperação começou em 2021, quando o estado registrou 44.303 exames, e seguiu em expansão nos anos subsequentes, atingindo 77.301 mamografias em 2023, representando um crescimento de 50,7% em relação a 2019, o que evidencia um avanço na reestruturação dos serviços.

O aumento na realização de mamografias no Ceará pode ser atribuído a diversos fatores, como a ampliação da cobertura da atenção básica, o reforço de campanhas de conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce e a retomada do funcionamento pleno das unidades de saúde. Além disso, a descentralização dos serviços de mamografia, com investimentos em unidades móveis e parcerias entre o governo estadual e prefeituras, tem possibilitado maior acesso ao exame, especialmente em áreas mais distantes dos grandes centros urbanos.

Ainda assim, desafios permanecem. Apesar da recuperação, é fundamental garantir que a oferta de exames atenda à demanda da população cearense de forma equitativa, reduzindo barreiras geográficas e estruturais que ainda dificultam o acesso em determinadas localidades. O fortalecimento das estratégias de rastreamento, aliado ao acompanhamento adequado das mulheres com alterações nos exames, continua sendo uma prioridade para consolidar os avanços obtidos e assegurar um impacto positivo na redução da mortalidade por câncer de mama no estado e na região Nordeste como um todo.

A análise dos dados sobre mamografias de rastreamento e diagnósticas realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2019 e 2023, apresentados na tabela 06, evidencia um cenário preocupante de desigualdade regional e desafios estruturais que impactam diretamente a detecção precoce e o tratamento do câncer de mama no Brasil. Apesar

da recuperação dos números de exames após a queda abrupta em 2020, observam-se discrepâncias significativas entre as diferentes regiões do país, com reflexos alarmantes no acesso ao diagnóstico e no prognóstico das pacientes.

Segundo os dados, o número de exames na região Nordeste passou de 33.043 em 2020 para 55.284 em 2023, indicando um crescimento contínuo nos últimos anos. O Ceará segue essa tendência, com um aumento de 3.252 exames em 2020 para 7.740 em 2023, mais do que dobrando os atendimentos em relação ao período de maior baixa. Esses dados destacam uma retomada da oferta do serviço na região, o que pode indicar maior acesso ao diagnóstico precoce do câncer de mama.

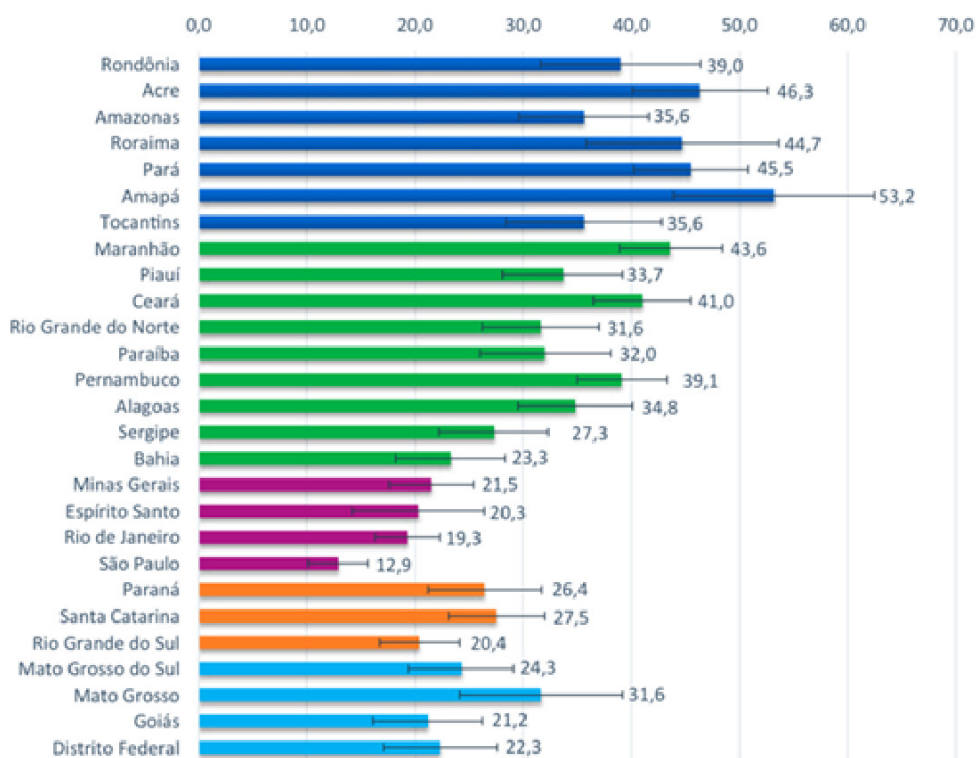
Tabela 6: Número de mamografias com finalidade diagnóstica realizadas no Sistema Único de Saúde, em mulheres. Brasil, Regiões e Unidades da Federação, de 2019 a 2023.

Região/UF	2019	2020	2021	2022	2023
Norte	8.840	7.940	9.425	9.552	10.365
Acre	700	436	476	836	1.199
Amapá	49	216	413	742	606
Amazonas	607	810	1.257	2.062	2.079
Pará	3.109	2.337	2.194	2.334	3.715
Rondônia	3.335	3.485	3.973	2.472	1.887
Roraima	141	32	326	556	651
Tocantins	899	624	786	550	228
Nordeste	43.959	33.043	43.532	49.055	55.284
Alagoas	1.336	927	959	1.069	949
Bahia	18.206	15.696	18.713	20.125	19.249
Ceará	4.119	3.252	5.872	6.339	7.740
Maranhão	2.391	2.323	2.520	3.690	4.712
Paraíba	603	722	1.034	1.220	1.357
Pernambuco	9.918	5.808	8.948	9.799	10.337
Piauí	4.033	1.808	1.863	3.443	7.165
Rio Grande do Norte	2.788	2.022	2.701	2.477	2.779
Sergipe	565	485	922	893	996
Sudeste	222.798	181.944	219.449	240.712	239.023
Espírito Santo	6.792	5.336	5.584	7.051	9.583
Minas Gerais	67.344	52.706	59.021	62.004	64.317
Rio de Janeiro	30.796	20.135	25.496	27.975	25.705
São Paulo	117.866	103.767	129.348	143.682	139.418
Sul	78.965	59.513	64.922	68.250	72.417
Paraná	33.644	22.651	23.732	24.140	27.229
Rio Grande do Sul	31.864	25.363	26.833	28.263	30.205
Santa Catarina	13.457	11.499	14.357	15.847	14.983
Centro-oeste	18.921	11.260	14.229	15.089	18.323
Distrito Federal	1.221	1.253	1.885	1.865	2.918
Goiás	9.471	4.143	4.229	4.918	5.556
Mato Grosso	1.286	800	1.012	1.265	2.201
Mato Grosso do Sul	6.943	5.064	7.103	7.041	7.648
Brasil	373.483	293.700	351.557	382.658	395.412

Fonte: BRASIL (2024) apud INCA (2024)

A proporção de mulheres de 50 a 69 anos que nunca realizaram mamografia, segundo Unidades de Federação é apresentada na Figura 02. Observa-se que essa proporção é maior nas UF das regiões Norte e Nordeste e menor nas das Regiões Sudeste. Para o estado do Ceará, essa proporção foi de 41,0%, indicando que uma parcela significativa da população feminina nessa faixa etária não teve acesso ou não realizou o exame de rastreamento para o câncer de mama. Esse percentual é superior à média nacional e sugere desafios no acesso à prevenção e ao diagnóstico precoce da doença. Comparado a outros estados do Nordeste, o Ceará apresenta um índice elevado, ficando acima do Piauí (33,7%) e abaixo do Maranhão (43,6%) e do Rio Grande do Norte (31,6%).

Figura 2: Proporção de mulheres de 50 a 69 anos que nunca realizaram exame de mamografia, segundo Unidades da Federação.



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, (2019) apud INCA (2024).

A desigualdade regional na oferta de mamografias e os entraves no diagnóstico precoce refletem um problema estrutural que exige respostas urgentes. A ampliação do acesso aos exames de rastreamento deve ser acompanhada pelo fortalecimento da rede de diagnóstico, garantindo que mulheres com suspeita de câncer de mama possam realizar exames complementares em tempo hábil e iniciar o tratamento adequado. Investimentos na descentralização dos serviços de saúde, na capacitação de profissionais e na conscientização da população são essenciais para reduzir as desigualdades e garantir que todas as mulheres, independentemente da região onde vivem, tenham acesso igualitário à

prevenção e ao tratamento do câncer de mama.

A análise dos dados revela uma desigualdade alarmante no acesso à mamografia no Brasil, com o Nordeste apresentando índices preocupantes, especialmente no Ceará. O estado tem 41% das mulheres entre 50 e 69 anos que nunca realizaram o exame, um percentual extremamente alto considerando a importância da detecção precoce do câncer de mama. Esse dado coloca o Ceará entre os estados mais afetados da região, superando a média de estados vizinhos como Paraíba (32%) e Bahia (23,3%), e se aproximando dos índices críticos do Piauí (33,7%) e Pernambuco (39,1%).

O cenário no Maranhão (43,6%) também é preocupante, indicando que quase metade das mulheres dessa faixa etária nunca foi submetida a uma mamografia. Esses números sugerem que a infraestrutura de rastreamento na região é insuficiente para atender à demanda, agravando as desigualdades no acesso à saúde. A ausência do exame em uma parcela tão significativa da população reflete falhas no planejamento e execução de políticas públicas voltadas para a prevenção do câncer de mama.

A disparidade entre os estados do Nordeste e as regiões mais desenvolvidas do país, como o Sudeste, evidencia o impacto das desigualdades estruturais na saúde pública. Enquanto estados como São Paulo (12,9%) e Rio de Janeiro (19,3%) possuem melhores coberturas, o Nordeste enfrenta barreiras que vão desde a falta de equipamentos e profissionais até a baixa adesão por desconhecimento da importância do exame.

A elevada proporção de mulheres cearenses sem acesso à mamografia reforça a necessidade de ações urgentes, como a ampliação da oferta do exame na rede pública e campanhas educativas mais efetivas. Sem essas medidas, a população feminina do estado continuará exposta a diagnósticos tardios e taxas mais elevadas de mortalidade por câncer de mama, aprofundando as desigualdades regionais na saúde.

CONCLUSÃO

A análise dos dados sobre o câncer de mama no Brasil, especialmente no estado do Ceará, evidencia a relevância da doença como um problema de saúde pública, com impacto significativo na população feminina. A incidência crescente ao longo dos anos, aliada à predominância dos casos em mulheres acima dos 40 anos, reforça a necessidade de estratégias contínuas de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce.

Os dados sobre a taxa de mortalidade demonstram uma tendência geral de queda no país, resultado dos avanços nos tratamentos e da ampliação do acesso ao diagnóstico. No entanto, as disparidades regionais, particularmente no Nordeste e no Ceará, indicam desafios ainda existentes na detecção precoce e na efetividade das políticas de combate à doença. A retomada progressiva dos exames de mamografia após a queda observada durante a pandemia da COVID-19 sinaliza esforços na reestruturação dos serviços de saúde, mas destaca a necessidade de ações contínuas para garantir acesso equitativo ao

rastreamento e tratamento adequado.

Apesar da ampliação da cobertura do rastreamento mamográfico, a pesquisa apontou um significativo gargalo na realização de mamografias com finalidade diagnóstica. Esse fator é crucial, pois a detecção precoce do câncer de mama está diretamente relacionada ao sucesso do tratamento e à redução da mortalidade. A demora na confirmação diagnóstica pode resultar no agravamento dos casos, limitando as opções terapêuticas disponíveis e impactando negativamente a qualidade de vida das pacientes. Além disso, a proporção de mulheres que nunca realizaram o exame ainda se mantém elevada, sobretudo nas regiões mais vulneráveis do estado, destacando a necessidade de campanhas mais eficazes de conscientização e adesão ao rastreamento.

Diante desse cenário, torna-se fundamental o fortalecimento de políticas públicas regionais, a ampliação da cobertura de exames preventivos e o investimento em campanhas educativas para a conscientização da população. Somente por meio de ações integradas e estratégias direcionadas será possível reduzir as desigualdades no enfrentamento do câncer de mama e melhorar os prognósticos para as mulheres acometidas pela doença.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy for Breast Cancer** | American Cancer Society. 2017b. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>. Acesso em: 29 out. 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE. **Panorama da atenção ao câncer de mama no Sistema Único de Saúde**. São Paulo, vol.02, 2024. Disponível em: <https://panoramacancerdemama.com.br/#/home> Acesso em 25 out. 2024.

AZAMBUJA, E. **Marcadores prognósticos e preditivos e sua importância na individualização do tratamento de pacientes com câncer de mama**. 2007. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal Do Rio Grande do Sul. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8965/000592361.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 30 out. 2024.

BARCELOS MRB, et al. **Diretrizes de rastreamento do câncer de mama com práticas personalizadas e baseadas em risco: estamos preparados?** Femina, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140186/femina-2020-4811-685-698.pdf>. Acesso em 26 out 2024.

BATSCHAUER, A. P. B., Fernandes, A. P. S. M. & Carvalho, M. G. **Avaliação hemostática e molecular em mulheres com câncer de mama receptor hormonal negativo**. 2009. [Tese de Doutorado]: Universidade Federal de Minas Gerais.

BURSTEIN, Harold J. et al. **Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor- positive breast cancer**: american society of clinical oncology clinical practice

guideline focused update. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology, [s. l.], v. 32, n. 21, p. 2255–69, 2014. Disponível em: < <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4876310/pdf/zlj2255.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Tabnet**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 28 jan. 2025.

FRANCESCHINI, G. et al. **New trends in breast cancer surgery**: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Il Giornale di chirurgia*, v. 36, n. 4, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712068/>. Acesso em: 30 out. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Sistema BI-RADS**: Condutas. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/29924>. Acesso em 27 out 2024.

FURLAM, T. O, GOMES, L.M. **COVID-19 e rastreamento do câncer de mama no Brasil: uma análise comparativa dos períodos pré-pandêmico e pandêmico**. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/gM6hFtwdrZyGL5HSgmfqLSp/#> Acesso em 07 out. 2024.

GUERRA, M. R. **Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000**. 2007. [Tese de Doutorado]. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UERJ_49e1092eb88425ded05395930a63686f/Detail s. Acesso em 31 out. 2024.

HANAHAN, D. **Hallmarks of Cancer**: New Dimensions. *Cancer Discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer- New-DimensionsHallmarks-of>. Acesso em 25 out. 2024.

INFOMAMA. **Radioterapia no câncer de mama** | Infomama. 2017. Disponível em: <https://www.infomama.com.br/blog/radioterapia-no-cancer-de-mama/>. Acesso em: 30 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: Incidência do Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca>. Acesso em: 10 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **A vigilância de câncer fornece os subsídios para que os gestores monitorem e organizem as ações para o controle de câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao>. Acesso em 15 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A**

situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>

Acesso em: 10 ago 2021. https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_do_cancer_de_mama_no_brasil.pdf. Acesso em 17 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020- incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 26 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do Câncer:** Abordagens básicas para o controle do Câncer. 2011. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em 30 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números:** 2024 / Instituto Nacional de Câncer. - Rio de Janeiro: INCA, 2024.

INSTITUTO ONCOGUIA. **A Terapia Alvo em Oncologia de Precisão - Instituto Oncoguia.** 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo/7210/840/>. Acesso em: 28 out. 2024.

MAIA, C. F. C; ATTY, A. T. M, TOMAZELLY. **Diagnóstico Precoce de Câncer de Mama em Mulheres com Lesões Palpáveis: Oferta, Realização e Necessidade de Biópsias no Município do Rio de Janeiro.** Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3963>. Acesso em 22 out 2024.

OLIVEIRA DA, et al. **Autocuidado e prevenção do câncer de mama: conhecimento das estudantes de graduação em saúde.** Rev. Acervo Saúde, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4429/2640>. Acesso em 24 out. 2024.

RIBEIRO PV, et al. **Mutação RAD51D e o câncer de mama: relato de caso e achados na literatura.** Rev. Acervo Científico, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/5985/3849>. Acesso em 22 out 2024.

SANTOS T. A, GONZAGA M. F. N. **Fisiopatologia do câncer de mama e os fatores relacionados.** Revista Saúde em Foco, 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/048_FISIOPATOLOGIA-DO-C%C3%82NCER-DE-MAMA-E-OS-FATORES.pdf. Acesso em 19 out 2024.

SCHAFER, A. A, SANTOS, L. P., MIRANDA, V. I. A, TOMAS, C. D, SORATTO, J. QUADRA, M. R. MELLER, F. O. **Desigualdades regionais e sociais na realização de mamografia e exame citopatológico nas capitais brasileiras em 2019: estudo transversal.** 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/qL9Y85JGT5ttkXJby7StN7x/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em 20 out. 2024.

SCHNEIDER, Ione Jayce Ceola; D'ORSI, Eleonora. **Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil.** Cadernos

de Saúde Pública, v. 25, 2009.

SIEGEL, Rebecca L., MILLER, Kimberly D., FUCHS, Hannah E., JEMAL Ahmedin Jemal. **Cancer Statistics**. 2021. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21654> Acesso em 10 out. 2024.

SUN Y, et al. **Risk factors and preventions of breast cancer**. International Journal of Biological Sciences, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5715522/>. Acesso em 23 out 2024.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente Vascular Cerebral (AVC), 1, 3, 2, 3, 6, 7, 9, 15

Anemia falciforme, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 78, 79

Ansiedade, 17, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Antioxidante, 19, 2, 24, 34

B

Betacoronavirus, 47

C

Cálcio, 2, 3, 4, 7, 15, 16, 17, 6, 17, 24, 35, 37, 38

Calcitriol, 2, 4, 7, 8

Camomila, 83, 87, 96, 104, 10

Canabidiol (CBD), 1, 16, 99, 103

Canabinoides, 13, 16, 83, 87, 92, 97, 98, 6, 10

Câncer de mama, 18, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

Câncer materno, 6, 8

Câncer maternos, 6

Cannabis sativa, 5, 13, 15, 16, 32, 36, 83, 84, 87, 92, 96, 97, 99, 103, 6, 9

Carcinomas, 6, 7, 16

Células cancerígenas, 6, 7, 34, 8, 9

Células imunológicas, 2, 10

Células neoplásicas maternas, 6, 7

Cigarro eletrônico, 21, 24, 26, 27, 31, 33, 35, 36, 37, 38, 39

Circulação sanguínea, 8, 9, 58, 7

Colo do útero, 6, 18, 23, 29, 35, 38, 9

Convulsões, 2, 16, 26, 30

COVID-19, 4, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 7, 17, 24, 30, 33

D

Danos neurológicos, 1, 4, 5

Doença genética hereditária, 58, 59

Doenças autoimunes, 2

Doenças cardiovasculares, 2, 35, 8, 48

Dor neuropática central, 2, 30

E

Edição de Genes, 47

Emoções, 2

Erva-cidreira, 83

Espasticidade, 2, 13, 25, 29

Esteróis, 2

Estratégias terapêuticas, 13, 18, 62, 6, 33, 36

Estresse oxidativo, 2, 5, 7, 24, 28, 29, 36, 37, 32

Evasão imunológica fetal, 6

F

Finalidade terapêutica, 2, 32

Fitoterápicos, 83, 87, 89, 90, 92, 95, 96, 98, 99, 100, 103, 5, 6

Fitoterápicos, 83, 95

Flor de maracujá, 83, 87, 92, 96, 98, 99, 101, 6

Fluxo sanguíneo, 1, 4, 6, 11, 12, 17, 28, 2

Funções mentais, 2

G

Gordura corporal, 2

H

Hemoglobina, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 74, 76, 78, 24, 26

Hipovitaminose D, 2, 4, 5, 10, 11, 18, 21

Hormônio, 2, 17, 19

Hospitalizações, 2, 63

I

Infarto cerebral, 1

L

Leucemias, 6, 8, 16, 33

Luz solar, 2, 6, 8

M

Marcadores inflamatórios, 1

Matricaria recutita, 83, 84, 87, 92, 96, 97, 104, 5, 6, 10

Mecanismos de apoptose celular, 2

Mecanismos fisiológicos, 2, 18

Medula óssea, 58, 63, 25, 27, 28

Melissa Officinalis, 83

Metabolismo, 2, 4, 8, 17, 18, 29, 14, 15

Metástase transplacentária, 6, 8, 9, 10, 18, 24, 26, 31, 32, 35, 36, 39

Micronutriente, 2, 7, 9

Mortalidade, 5, 7, 9, 2, 3, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 33, 59, 6, 35, 6, 14, 15, 19, 20, 22, 25, 30, 31

Morte celular, 2, 7, 24, 36, 8

Morte celular neuronal, 2

N

Neoplasia fetal, 6

O

Óbitos, 4, 10, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 15, 20, 21, 22

Oncologia perinatal, 6

Opções terapêuticas, 58, 60, 31

Organização Mundial da Saúde (OMS), 2

P

Pandemia, 4, 46, 7, 17, 24, 30

Passiflora incarnata, 83, 84, 87, 92, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 6, 7, 9

Patologia, 10, 1, 3, 4, 11, 30, 3, 4, 5, 30

Placenta, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 31, 34, 38

Políticas de saúde, 2, 3

Pós-AVC, 1, 5, 12, 27, 28

Potencial neurogênico, 2

Potencial neuroprotetor, 1, 17

Preocupações intensas, 83

Produtos naturais, 83, 87, 88, 89, 92, 95, 98

Propriedades farmacodinâmicas, 83, 87

Pulmão, 6, 16, 23, 27, 28, 29, 30, 32, 39, 41, 9

Q

Qualidade de vida, 17, 20, 24, 26, 1, 4, 5, 6, 13, 17, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 14, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 78, 83, 84, 86, 95, 31

R

Resposta imune, 2, 4, 9, 11, 23, 27

S

SARS-cov-2, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 54

Saúde humana, 21, 27

Saúde pública, 25, 2, 3, 13, 15, 25, 39, 68, 84, 86, 94, 6, 10, 29, 30

Sensibilidade, 11, 2, 54, 12

Sequela, 25, 30, 2

Sistema *CRISPR/Cas9*, 46, 52

Sistema imunológico, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 27, 17, 18, 8, 9, 11, 12, 17, 33

Sistema respiratório, 21, 23, 25, 28, 30, 31, 36, 38, 13

T

Taxa de mortes, 2

Tecido neuronal, 2, 23, 32

Técnica de *CRISPR/Cas9*, 46, 48, 49, 54

Terapia gênica, 58, 60, 64, 65, 68, 70, 71, 72, 78

Terapias convencionais, 4, 83

Tipos de câncer, 6, 33, 8, 10

Transplante, 58, 60, 62, 68, 24, 27, 28

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), 83, 86, 92, 93, 98, 101, 104

Tratamentos alternativos, 13, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 5

Tratamentos farmacológicos, 83, 87

Tratamentos farmacológicos convencionais, 83, 88

V

Vitamina D, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27



contato@editoraomnisscientia.com.br 

https://editoraomnisscientia.com.br/ 

@editora_omnis_scientia 

https://www.facebook.com/omnis.scientia.9 

+55 87 99914-6495 



contato@editoraomnisscientia.com.br 

https://editoraomnisscientia.com.br/ 

@editora_omnis_scientia 

https://www.facebook.com/omnis.scientia.9 

+55 87 99914-6495 