

Super Saudável



Publicação da Yakult do Brasil - Ano XXIV - Nº 104 - outubro a dezembro/2024

Distribuição gratuita/comercialização proibida



TODA ATENÇÃO COM A SAÚDE INFANTOJUVENIL

Obesidade infantil é a porta de entrada para várias doenças crônicas precoces

Anemia afeta especialmente as crianças menores de 2 anos e meninas

Bactérias intestinais produzem efeitos relevantes nas infecções respiratórias

Cardiopatias congênitas ocorrem durante a gestação e podem levar ao óbito

TENHA UMA VIDA MAIS SAUDÁVEL COM YAKULT.

Consumir Yakult ajuda você a manter uma vida mais saudável, porque é o único com o probiótico *Lactobacillus casei* Shirota, que chega vivo e em grande quantidade ao intestino.



Leite Fermentado Yakult, feito para toda a família.

Yakult 40 possui 40 bilhões do probiótico *Lactobacillus casei* Shirota e é ideal para quem está com a idade avançada ou vive correndo.



Yakult 40 light possui 40 bilhões do probiótico *Lactobacillus casei* Shirota e é indicado para as pessoas que levam uma vida moderna e se preocupam com o consumo menor de calorias.



Seu intestino bem, você também.
Comece seu Yakult hoje!

Saúde Global em Harmonia
Yakult

CARTA DO EDITOR

O Unicef preconiza que crianças e adolescentes têm direitos específicos que reconhecem suas necessidades especiais. Assim, merecem ser amados, cuidados e protegidos de forma a se tornarem adultos saudáveis do ponto de vista físico, mental e social. Entretanto, os hábitos pouco saudáveis, a genética e o acesso limitado a um pré-natal ou tratamento adequado de uma parcela da população têm criado uma série de situações que colocam a vida e a saúde infantojuvenil em perigo. Antes mesmo de nascer, um dos riscos é desenvolver cardiopatias congênitas, que precisarão de intervenção precoce. Nos dois primeiros anos de vida são os vírus respiratórios, como o VSR, que ameaçam a saúde e a vida dos bebês. Parte das crianças no mundo também vive o desafio de conviver com as anemias ou com uma das 7 mil doenças raras catalogadas, que levam a tratamentos frequentes. Outro problema é a obesidade (ou sobrepeso) e as doenças associadas – incluindo a dor –, como diabetes e enfermidades cardiovasculares. Diante de tantos desafios, é fundamental que os adultos sejam suficientemente responsáveis para garantir uma vida digna e uma saúde plena a esses pequenos cidadãos.

Adenilde Bringel

EXPEDIENTE

A revista Super Saudável é uma publicação da Yakult SA Indústria e Comércio dirigida a médicos, nutricionistas, técnicos e funcionários.

Coordenação geral: Atsushi Nemoto

Produção editorial e visual: Companhia de Imprensa

Divisão Publicações – Telefone (11) 4432-4000

Editora responsável: Adenilde Bringel – MTB 16.649

adbringel@companhiadeimprensa.com.br

Editoração eletrônica: Companhia de Imprensa

Designer gráfico: Renato Borges

Fotografia: Arquivo Yakult

Capa: Depositphotos/sermnovik

Impressão: Gráfica Oceano

Cartas e contatos: Yakult SA Indústria e Comércio

Rua Porangaba, 170 – Bosque da Saúde – São Paulo

CEP 04136-020 – Telefone 0800 0131260 – www.yakult.com.br

Cartas para a Redação: Rua José Versolato, 111 – Cj 1024
Bloco B – Centro – São Bernardo do Campo – SP – CEP 09750-730

DIREITOS RESERVADOS

É proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização da Companhia de Imprensa Divisão Publicações e da Yakult.

MATÉRIA DE CAPA



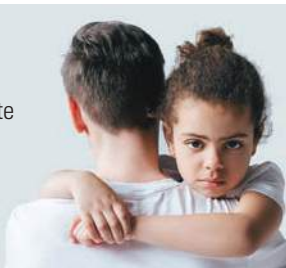
Depositphotos/Wavebreakmedia

Considerada um grave problema de saúde pública em todo o mundo, a obesidade infantil pode ser a porta de entrada para o desenvolvimento precoce de diversas condições crônicas

4

10 SAÚDE

Anemia afeta principalmente crianças menores de dois anos, meninas e mulheres de 15 a 49 anos, gestantes e mulheres no pós-parto



Depositphotos/igorvetushko

12 PESQUISA E TECNOLOGIA

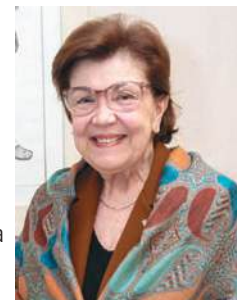
Estudo avalia a irregularidade do sono de crianças e o risco de doenças inflamatórias, e pesquisadora desenvolve um método de hemograma digital de baixo custo

14 PROBIÓTICOS E MICROBIOTA

Estudos conseguem demonstrar que as bactérias intestinais produzem efeitos relevantes no resultado clínico e na gravidade de infecções respiratórias de bebês, especialmente relacionadas à bronquiolite

18 ENTREVISTA

A médica **Magda Carneiro Sampaio**, presidente dos conselhos diretores do Instituto da Criança do HC-FMUSP e do CIGEN, fala sobre a importância de ampliar o conhecimento sobre as doenças raras



Ilton Barbosa

22 MEDICINA

Cardiopatias congênitas formam um conjunto de malformações na estrutura ou na função do coração, que surgem durante o desenvolvimento fetal



Depositphotos/t.tornisickova

24 ARTIGO CIENTÍFICO

Polissacarídeo isolado da parede celular do *Lactobacillus casei* Shirota suprime fortemente a produção de IL-6 e reduz o risco carcinogênico

30 VIDA SAUDÁVEL

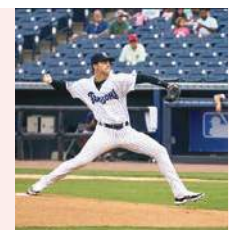
Psicoterapia colabora para a resolução de sofrimentos psíquicos na infância por meio de técnicas diferenciadas



Depositphotos/bechnock

32 DESTAQUE

Aos 25 anos, CT/Academia de Beisebol da Yakult já formou centenas de atletas profissionais que jogam no Brasil e no exterior



Arquivo pessoal

34 DESTAQUE



Rogério Cassimiro

Desde junho, a Yakult do Brasil é a nova mantenedora da Japan House São Paulo na categoria prata

UM PERIGO PARA A SAÚDE

OBESIDADE INFANTIL É O PRINCIPAL FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO PRECOCE DE DIVERSAS DOENÇAS CRÔNICAS

Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável

A pesar da redução da mortalidade e da morbidade infantil nas últimas décadas, utilizando intervenções baseadas em evidências e novos conhecimentos científicos, uma nova epidemia tem colocado a saúde das crianças em risco. Considerada um grave problema de saúde pública em todo o mundo, a obesidade infantil pode ser a porta de entrada para o desenvolvimento precoce de diversas condições crônicas, a exemplo de hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares, que impactam o desenvolvimento, o bem-estar e a saúde. Impulsionada por fatores genéticos, comportamentais e ambientais, os números sobre a incidência da doença são alarmantes. De acordo com um levantamento do Novo Atlas Mundial da Obesidade 2024, publicado pela Federação Mundial de Obesidade e que reúne dados atuais sobre a doença no mundo, o número de crianças e adolescentes brasileiros com sobrepeso ou obesidade, em 2020, era de 34% – o equivalente a 15 milhões de pessoas. Caso o Ministério da Saúde não encontre soluções de prevenção efetivas para o problema a projeção é que, em 2035, a taxa salte para 50%, ou seja, 20 milhões.

Descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença crônica em decorrência do excesso de tecido adiposo que resulta em desregulações



ADRIANE CARDOSO DEMARTINI

metabólicas, a obesidade infantil é identificada de acordo com curvas de peso, altura e índice de massa corpórea (IMC) específicas para sexo e idade. “Com etiologia multifatorial, a condição se relaciona a complexas interações biológicas, hereditárias, genéticas, epigenéticas, comportamentais e socioambientais que podem, sozinhas ou conjuntamente, levar a um desequilíbrio entre ganho de peso e gasto de energia”, descreve a médica endocrinologista pediátrica Adriane Cardoso Demartini, preceptora da Residência Médica de Endocrinologia Pediátrica e responsável pelos ambulatórios de obesidade infantojuvenil e de crescimento de prematuros do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

A incidência da obesidade e do sobrepeso agravou muito nas últimas décadas, principalmente por causa das mudanças no estilo de vida. “Desde muito pequenas, as crianças têm consumido pouca variedade de alimentos saudáveis como frutas, verduras, alimentos *in natura* ou minimamente processados. Além disso, estão sendo expostas desde muito cedo a doces, frituras, refrigerantes e outras bebidas açucaradas, gorduras e produtos ultraprocessados que não têm valor



ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY

nutritivo e podem causar inúmeros prejuízos à saúde”, orienta a endocrinologista. O sedentarismo é outro fator crucial neste cenário, pois as crianças deixaram de brincar e fazer atividades físicas ao ar livre e passam grande parte do tempo dentro de casa em frente às telas de televisão, computador e celular. Outras variáveis contribuem para a condição, como a irregularidade do sono – descrita na literatura como importante modulador de saúde – e os sintomas de ansiedade e depressão cada vez mais comuns nesta faixa etária.

O maior tempo de exposição ao excesso de gordura na dieta também pode desencadear outras doenças crônicas precocemente. Assim, especialistas de todo o mundo têm observado um aumento significativo de crianças e adolescentes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), um dos problemas crônicos mais frequentemente relacionados ao excesso de peso e, que até pouco tempo, era incomum nesta fase da vida. Como resultado, outras complicações relacionadas a essa enfermidade como problemas oculares, doenças cardiovasculares e renais também passam a aparecer cada vez mais cedo. Diferentemente do diabetes *mellitus* tipo 1, que tem como

DAS CRIANÇAS



LOUISE COMINATO

característica uma falha no pâncreas em produzir insulina, no diabetes tipo 2 o corpo produz a substância, mas a insulina não funciona adequadamente.

“Isso acontece porque o excesso de peso leva a um estado de resistência à ação da insulina. Se o quadro de obesidade prevalece, essa alteração metabólica causa hiperglicemia devido à inadequação do funcionamento da insulina, apesar de sua existência, às vezes em níveis elevados no sangue (hiperinsulinemia)”, explica a médica gastropediatra Ana Daniela Izoton de Sadosky, professora adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e membro do Departamen-

to de Gastroenterologia Pediátrica da Sociedade Espiritossantense de Pediatria (SOESPE) – vinculada à Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Apesar de os sintomas da doença serem muito vagos, algumas alterações podem ser um sinal de alerta, a exemplo de cansaço, mal-estar, formigamento nas mãos (mais comum em adolescentes) e *acantose nigricans* (manchas escuras na pele, com textura grossa e aveludada, ocasionadas pelo excesso de açúcar no corpo), principalmente na região de axila, virilha e pescoço.

A prevalência de sobrepeso e obesidade na infância também está associada à hipertensão arterial elevada e à dislipidemia, caracterizada por níveis aumentados de colesterol e triglicerídeos que podem causar riscos de curto e longo prazos. De acordo com a endocrinologista pediátrica Louise Cominato, médica assistente da unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), coordenadora do ambulatório de Obesidade da Instituição e presidente do Departamento de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria do Estado de São Paulo (SPSP), crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade têm mais chances de desenvolver precocemente doenças cardiovas-

culares, obesidade grave na vida adulta, complicações metabólicas, dificuldades respiratórias, como asma e apneia do sono, e desnutrição associada à ausência de nutrientes adequados. “Além disso, há risco para disfunções do fígado, em função do acúmulo de gordura; complicações ortopédicas como dores na coluna e nos joelhos, por causa da sobrecarga das articulações; distúrbios alimentares e condições psiquiátricas, a exemplo de depressão e ansiedade”, alerta.

PUBERDADE

A idade em que meninas e meninos passam pela puberdade vem diminuindo ao longo dos anos. A literatura mostra que aproximadamente 40% das crianças com essa antecipação têm sobrepeso ou obesidade, impulsionada pelo padrão alimentar e por estímulos ambientais. “Em meninas, considera-se normal o desenvolvimento das mamas a partir dos 8, 9 anos, com a menarca entre 10 e 12 anos. Entretanto, os hormônios produzidos pelas células gordurosas, abundantes em crianças com sobrepeso, podem interferir na maturação do sistema nervoso central e acelerar todo o processo necessário ao início da puberdade. Nos meninos, aparecem pelos faciais, axilares e pubianos e aumento peniano, com ou sem aumento do volume testicular”, descreve a endocrinologista Louise Cominato. Odor corporal, acne e alterações de comportamento também podem se desenvolver precocemente em ambos os sexos. Na presença desses sinais antes dos oito anos, a recomendação é procurar um endocrinologista infantil para avaliar a necessidade de tratamento para frear a progressão da puberdade.



ESTUDO CONFIRMA QUE CRIANÇAS ESTÃO MAIS ALTAS E PESADAS

Pioneiro ao utilizar dados longitudinais de medidas antropométricas em uma grande coorte, um estudo conduzido por pesquisadores do Centro de Integração de Dados e Conhecimento para Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Cidacs/Fiocruz Bahia), em colaboração com a Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a University College London, da Inglaterra, constatou que as crianças brasileiras estão mais altas e com mais peso. De acordo com os resultados, entre 2001 e 2014 a estatura infantil aumentou, em média, um centímetro, e a incidência de excesso de peso e obesidade apresentou alta considerável. Tais dados indicam que o Brasil, assim como outros países, está distante de atingir a meta da OMS de brevar o aumento da prevalência da obesidade até o ano de 2030.

Com o objetivo de investigar como as trajetórias de IMC e altura mudaram entre as crianças brasileiras após o ano 2000,

os pesquisadores utilizaram uma grande coorte populacional criada por meio de três bases de dados administrativos brasileiros: o Cadastro Único do Governo Federal, o Sistema Nacional de Nascidos Vivos e o Sistema Nacional de Vigilância Alimentar e Nutricional. A população do estudo foi de 5.750.214 crianças com idades entre 3 e 10 anos, divididas em duas coortes de nascimentos: 2001–2007 e 2008–2014. “A vinculação entre os três sistemas de dados possibilitou a inclusão de uma diversidade de variáveis e a construção de uma estrutura longitudinal por um longo período e com uma população sem precedentes no mundo”, observa Carolina Santiago Vieira, pesquisadora associada ao Cidacs/Fiocruz Bahia e líder da investigação.

Os principais resultados apontam para o aumento das trajetórias médias de altura e IMC entre as coortes, ou seja, as crianças que nasceram na segunda coorte – compreendida entre 2008–2014 – eram, em média, mais altas (em torno de 1cm) e tinham maior IMC. Além disso, observou-se um aumento nas prevalências de excesso de peso e de obesidade entre essas crianças. A prevalência de obesidade aumentou cerca de 0,5% para as crianças de 3 a 4 anos e cerca de 2%–3% para as crianças de 5 a 9 anos. Para o excesso de peso houve um aumento de 1% para as crianças de 3 a 4 anos e 3% para as crianças de 5 a 9 anos.

Nos dados referentes à segunda coorte, a prevalência de obesidade foi cerca de 4% entre as crianças de 3 a 4 anos e de 11%–14% para as crianças de 5 a 9 anos, enquanto o índice de excesso de peso foi observado em 12% das crianças de 3 a 4 anos e 27%–30% daquelas com idade entre 5 e 9 anos.

“Ainda que o aumento da altura por idade seja um importante indicador de melhora das condições sociais e de vida, incluindo nutrição infantil, os resultados referentes ao aumento de



CAROLINA SANTIAGO VIEIRA

Carolina Barreto/Cidacs/Fiocruz

peso são preocupantes, pois indicam que o Brasil está longe de atingir a meta da OMS de deter o aumento da prevalência da obesidade até 2030, conforme destacado no Atlas Mundial da Obesidade”, acentua a pesquisadora Carolina Santiago Vieira.

POLÍTICAS PÚBLICAS

Ao construir um estudo longitudinal com uma coorte tão significativa, os resultados podem ser usados como subsídio para políticas públicas no sentido de desenvolver medidas de prevenção e promoção da saúde mais efetivas, incluindo alimentação, lazer, atividades físicas e acesso à saúde, voltadas especialmente para os primeiros 1.000 dias de vida da criança – considerados cruciais para o crescimento e desenvolvimento saudáveis. “Intervenções precoces podem ser eficazes, especialmente para crianças em situações de vulnerabilidade social, através do monitoramento do estado nutricional e de hábitos de vida mais saudáveis que atuem para prevenir o desenvolvimento de obesidade e doenças crônicas que comprometam a saúde desde a infância até a vida adulta”, conclui a pesquisadora. O artigo ‘Recent changes in growth trajectories: a population-based cohort study of over 5 million Brazilian children born between 2001 and 2014’, publicado no *The Lancet Regional Health-Americas*, pode ser lido em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X24000486>.



Prevenção é o primeiro passo

Diante do cenário atual e das projeções futuras, tornou-se urgente apoiar ações que previnam o ganho de peso entre crianças e adolescentes. Se faltam políticas públicas, cabe aos pais e responsáveis, assim como aos profissionais da saúde, incentivar a adoção de hábitos de vida mais saudáveis que envolvam uma boa nutrição, atividades físicas regulares, higiene do sono e acompanhamento médico pediátrico de rotina. Por ter um fator genético e hereditário importante, especialistas são unânimes ao declarar que a prevenção deve começar a partir da concepção, através de um pré-natal adequado com controle de peso e de parâmetros de saúde da gestante, dieta balanceada e tipo de parto que, juntos, podem diminuir os riscos de a criança desenvolver a doença ao longo da vida.

Para a endocrinologista pediátrica Adriane Cardoso Demartini, a alimentação tem papel determinante em todas as etapas da vida, principalmente nos primeiros 1.000 dias. “O aleitamento exclusivo até o sexto mês de vida, no mínimo, é fundamental para a saúde do bebê, pois o leite materno oferece todos os nutrientes necessários para seu desenvolvimento, protegendo de infecções respiratórias, diarreia e desnutrição. Além disso, reduz o risco de hipertensão, diabetes e obesidade na vida adulta”, observa. A fase de introdução alimentar também é de extrema importância, pois é quando os hábitos saudáveis são adquiridos e, se feita corretamente, há menores chances de ganho de peso excessivo.

Entretanto, a especialista enfatiza que os benefícios e fatores preventivos serão mais fáceis de serem atingidos quando toda a família tem hábitos saudáveis para que a criança aprenda

com o exemplo. Portanto, fazer boas escolhas alimentares e em quantidades moderadas, apresentar novos preparos, reduzir o consumo de produtos industrializados, ter uma boa relação com a comida e uma rotina para as refeições são atitudes fundamentais para garantir a saúde e a prevenção de doenças.

A gastropediatra Ana Daniela Izoton de Sadovsky acrescenta que também é importante diminuir o comportamento sedentário. “Crianças precisam brincar mais, colocar o corpo em movimento, correr ao ar livre, ir a parques, praticar esportes e reduzir o tempo gasto em frente às telas de celular, computador ou televisão. Essa é, sem dúvida, uma medida urgente e necessária para prevenir o sobrepeso e todos os riscos associados a essa condição”, enfatiza. Outro fator determinante é a qualidade do sono, uma vez que a privação de sono eleva a produção de grelina, hormônio responsável por estimular a fome.

Por isso, quando as crianças dormem mal os padrões alimentares podem se tornar irregulares, sobretudo devido a alterações de humor e sonolência diurna. Não é incomum, por exemplo, que para colocar o sono em dia a criança pule refeições essenciais ou aumente o consumo de alimentos ricos em açúcar. Portanto, a higiene de sono – com rotina para dormir e acordar, número de horas adequadas, ambiente acolhedor e técnicas de relaxamento – é uma das melhores formas de proporcionar noites tranquilas e reparadoras na infância (*leia mais na página 12*).

ACOMPANHAMENTO É ESSENCIAL

As consultas pediátricas periódicas ou de rotina também são fundamentais para a prevenção primária (incluindo vacinas) e para que os responsáveis pela criança recebam orientações sobre alimentação, sono, doenças e prevenção de acidentes. Além disso, ajudam a prevenir a violência infantil, acompanhar alterações do crescimento e do peso, assim como o desenvolvimento neuropsicomotor. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a frequência de visitas ao pediatra dependerá da idade da criança e das suas necessidades específicas. “Muitos pais levam os filhos ao médico somente quando apresentam sintomas relacionados a alguma doença. Entretanto, mais do que tratamento, o acompanhamento regular ajuda a prevenir problemas futuros, possibilita identificar precocemente fatores de risco para o desenvolvimento de doenças, observa o aumento de peso e, com isso, dá início a intervenções para reverter um sinal de alerta no quadro de saúde e garantir a melhor qualidade de vida”, acentua a endocrinologista pediátrica Louise Cominato.



Dor musculoesquelética também

A dor sem causa específica que atinge o sistema musculoesquelético, compreendido por ossos, articulações, ligamentos e músculos, é um problema comum na população adulta e geralmente não está associada a lesões. Estimativas do Ministério da Saúde indicam que o problema afeta mais de 35% dos brasileiros acima de 50 anos, sendo apontado como uma das principais causas de morbidade e ausência no trabalho. Entretanto, essa condição também compromete a qualidade de vida durante a infância. De acordo com um estudo transversal publicado recentemente no *Brazilian Journal of Physical Therapy*, aproximadamente 27% das crianças e adolescentes brasileiros sofrem com dores musculoesqueléticas sem causa específica, ou seja, sem uma lesão precedente. Frequentemente subestimada por pais e profissionais da saúde, tais condições precisam de atenção para evitar problemas crônicos futuros.

O impacto da dor musculoesquelética em crianças e adolescentes não é bem definido, e os poucos estudos so-

bre a prevalência no mundo apresentam dados incertos. No Brasil, por exemplo, a prevalência dessa condição parece variar de 20% a 45% de acordo com dados prévios. Porém, a grande maioria dos trabalhos investigou condições musculoesqueléticas específicas em pequenas amostras e sem identificar os impactos na rotina. Segundo a pesquisadora associada da Universidade Cidade de São Paulo (Unicid) e da Universidade de Sydney, na Austrália, Tiê Parma Yamato – que coordenou o trabalho –, esse é um estudo pioneiro. “Nosso objetivo foi determinar a prevalência de um mês de dor musculoesquelética incapacitante em crianças e adolescentes, identificar a região do corpo com maior prevalência e entender as características desta população”, descreve.

O estudo transversal teve participação de 2.688 crianças e adolescentes com idade média de 11,7 anos, de 28 escolas públicas e privadas das cidades paulistas de Itu, Salto, São Sebastião e São Paulo, e de Fortaleza, no Ceará. Todos os participantes tiveram de respon-



TIÊ PARMA YAMATO

Arquivo pessoal

der a um questionário nas dependências da escola e sem interferência dos pais, com perguntas sobre a presença de dor no corpo, a região mais acometida e se era capaz de causar impacto na vida cotidiana – como faltar na escola, impedir a realização de atividades do dia a dia e/ou esportivas, entre outras. “A partir das análises, constatamos que 728 participantes (27,1%) relataram ter sentido dor musculoesquelética incapacitante nos 30 dias anteriores. As áreas mais afe-

NOVOS CRITÉRIOS PARA AVALIAR SEPSE NA POPULAÇÃO INFANTIL

Caracterizada como uma emergência, a sepse representa uma das principais causas de morte no mundo em pessoas hospitalizadas, e é decorrente da interação entre um agente causador da infecção, o hospedeiro e o meio em que vive. Embora estimulada pela infecção, o que caracteriza o quadro é a reação desregulada do sistema imunológico que passa a danificar os órgãos do próprio paciente. Quando a oferta de oxigênio é insuficiente para o funcionamento normal dos órgãos, o quadro pode evoluir para o choque séptico. Por se manifestar de formas distintas em crianças e adultos e ter sintomas parecidos com outras condições, o diagnóstico pode ser desafiador. Para facilitar a identificação dos casos de infecção grave e que colocam a criança em maior risco de não sobreviver, assim como reduzir o impacto da sepse na população pediátrica, um estudo conduzido por pesquisadores de diversos países definiu novos critérios para o diagnóstico da sepse em pacientes menores de 18 anos. Os critérios serão testados em unidades de terapia intensiva de hospitais da América Latina sob a coordenação do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HU-USP) e do Instituto Latino-Americano de Sepse (Ilas).

“Desafiadora, a identificação da sepse pediátrica é diferente dos adultos e inclui uma variedade de sinais e sintomas inespecíficos, em que pondera a imaturidade do sistema imunológico e cardiovascular”, explica a pediatra Daniela Carla de Souza, médica assistente da UTI Pediátrica do HU-USP e autora do estudo. Nas fases iniciais, a criança pode apresentar febre ou baixas temperaturas, sensação de palpitação, cansaço, respiração rápida e ofegante, palidez, mãos e pés frios, redução da quantidade de urina eliminada, alteração do comportamento e fraqueza. Os critérios adotados para sepse pediátrica até o início de 2024 eram baseados no conceito de um pequeno grupo de especialistas de acordo com suas experiências, que nem sempre facilitavam o trabalho de identificação dos médicos. Para a atualização, a Society of Critical Care Medicine (SCCM) reuniu especialistas de 12 países de alta, baixa e média renda, em seis continentes. Com a participação de um grupo diverso de *experts* foi possível incluir informações de todos esses países, utilizando técnicas de *machine learning*, o que permitiu a análise de dados de mais de 3 milhões de pacientes com infecção admitidos nas unidades hospitalares.

A partir do modelo de *machine learning*, com os dados de recém-

é preocupante

tadas eram as costas (51,8%), pernas (41,9%) e pescoço (20,7%)”, observa.

Além disso, o estudo trouxe dados importantes sobre as características das crianças que mais relataram quadros de dor. No geral, essas crianças estavam no final da adolescência; reportaram não manter bom relacionamento com a família; apresentavam mais sintomas negativos psicossomáticos, por exemplo, de ansiedade e depressão; tinham pior qualidade de vida (também avaliada por questionários), quando comparadas às crianças que não relataram dor; e passavam mais tempo assistindo televisão e jogando videogame. “Ainda que sejam dados relevantes que podem, possivelmente, direcionar estudos futuros que visam entender como evitar que a população jovem sofra de dores crônicas na vida adulta, temos de compreender que a relação de causalidade da dor não foi o objetivo desse estudo e, portanto, dados encontrados não nos permitem nenhuma conclusão nesse sentido”, reforça a pesquisadora.

QUEIXA NÃO DEVE SER SUBESTIMADA

Os pais também tiveram participação no estudo ao preencher um formulário sobre a perspectiva deles em relação a esse tipo de dor nos filhos. De acordo com a pesquisadora Tiê Parma Yamato, a literatura mostra que os pais tendem a subestimar as queixas das crianças, possivelmente por não possuírem um entendimento claro do que é dor na infância. “Normalmente, os profissionais da saúde se dirigem aos pais para saber quais são as queixas dos filhos quando, na verdade, a partir de 7 ou 8 anos a criança já tem autonomia e condições de perceber e reportar sintomas como a dor e o quanto isso incomoda. Pudemos corroborar este fato em 17% dos casos do estudo”, relata. Portanto, a resposta passa a ser mais valiosa quando a criança responde sem interferência dos pais, como na metodologia utilizada na pesquisa. Outro fator que pode explicar a subestimação dos pais em relação à dor musculoesquelética é a crença popular sobre a ‘dor do crescimento’, que se refere a um incômodo relativamente comum, especialmente nos membros inferiores.

“Embora não tenha sido nosso foco, o que sabemos hoje é que não existe na literatura científica qualquer estudo que consiga comprovar que o crescimento cause dor”, destaca. A pesquisadora alerta, ainda, que quando uma criança relata um quadro de dor é importante validar os sintomas, ter consciência dos impactos associados e buscar auxílio médico para verificar o tamanho do impacto, a duração dos sintomas e quais medidas podem ser adotadas. A equipe deu início a um novo projeto e acompanhou as crianças por um período de um ano e meio para entender o curso da dor e o impacto financeiro dessa condição sob uma perspectiva da sociedade. Os resultados do trabalho, que já foram finalizados, devem ser publicados em breve. O artigo ‘Prevalence of disabling musculoskeletal pain in children and adolescents in Brazil: A cross-sectional study’ está disponível em www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S141335524000042.

Depositphotos/serzeniy



nascidos a termo até pacientes com 17 anos com infecção, foram identificados os critérios que apresentavam maior associação com a mortalidade hospitalar. “Os novos critérios estabelecidos com o auxílio da inteligência artificial se mostraram bons para todas as localidades. Entretanto, para aplicar esses novos critérios na prática clínica é preciso fazer uma validação para verificar como funcionam no mundo real, inclusive na população pediátrica brasileira, cujos dados não foram inseridos no processo de desenvolvimento e validação do estudo”, observa a médica Daniela Carla de Souza, que coordenará a validação dos novos critérios.

CONFIRMAÇÃO

A pesquisadora alerta que os critérios não devem ser utilizados como estratégia

de triagem para identificar a doença, mas sim para auxiliar na sua confirmação e classificação. Os novos critérios são baseados em uma pontuação do *Phoenix Sepsis Score* – desenvolvido para identificar com maior precisão crianças com infecção e disfunção orgânica potencialmente fatal –, que leva em consideração sinais respiratórios, cardíacos, de coagulação e neurológicos. Para facilitar a divulgação e adoção dos novos critérios no Brasil, assim que validados, a Sociedade Brasileira de Pediatria disponibilizou um resumo para médicos associados. O artigo ‘International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock’, publicado em fevereiro de 2024 no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, pode ser lido em <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2814297>. •



Arquivo pessoal

DANIELA CARLA DE SOUZA

ANEMIA É UM PROBLEMA

A CONDIÇÃO AFETA PRINCIPALMENTE CRIANÇAS MENORES DE DOIS ANOS, MENINAS E MULHERES DE 15 A 49 ANOS, GESTANTES E MULHERES PÓS-PARTO

*Elessandra Asevedo
Especial para Super Saudável*

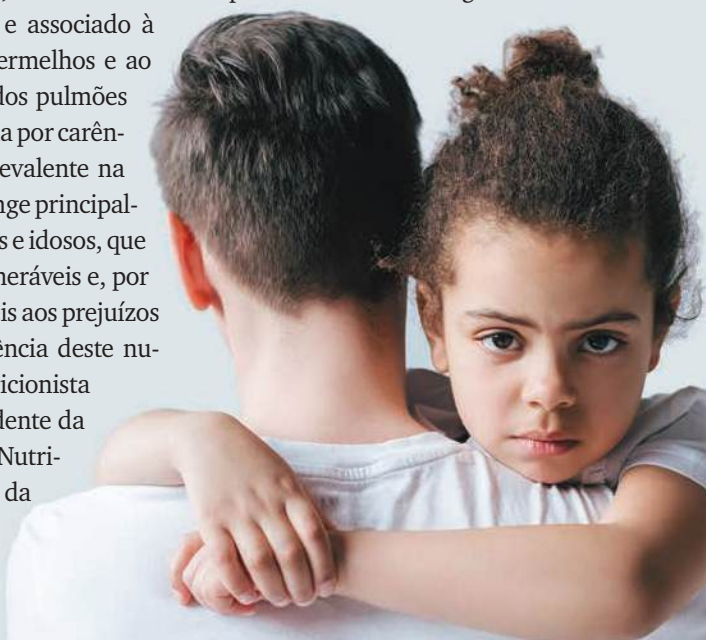
Definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a condição na qual o número de células vermelhas (eritrócitos) ou a concentração de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, a anemia nutricional é o resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais. Além disso, pode ser definida como a diminuição da capacidade do sangue em transportar oxigênio ou, ainda, ser provocada por perda hemorrágica. Considerada um problema de saúde pública global, a condição afeta principalmente gestantes e crianças em países de baixa e média renda, com destaque para crianças menores de dois anos, meninas e mulheres de 15 a 49 anos, gestantes e mulheres no pós-parto. Dados de 2019

da OMS mostram que 40% das crianças de 6 a 59 meses de idade, ou seja, 269 milhões, foram afetadas pela anemia – com destaque para regiões africana e sudeste asiático. No entanto, levantamentos apontam que há um aumento da frequência de crianças com anemias carenciais também nos centros urbanos, mesmo em condições socioeconômicas satisfatórias. Neste caso, a condição muitas vezes está associada à obesidade e seletividade alimentar, e é chamada de fome oculta.

A anemia pode ocorrer por diferentes causas. Entretanto, a maioria dos casos é de anemia ferropriva, caracterizada pela deficiência de ferro, um nutriente essencial ao organismo e associado à produção de glóbulos vermelhos e ao transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos. “A anemia por carência de ferro é a mais prevalente na população mundial e atinge principalmente crianças, gestantes e idosos, que representam grupos vulneráveis e, por isso, estão mais suscetíveis aos prejuízos ocasionados pela deficiência deste nutriente”, esclarece a nutricionista Monica Assunção, presidente da Associação Alagoana de Nutrição e professora doutora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

No entanto, a anemia megaloblástica também pode atingir crianças, embora seja pouco prevalente.

Apesar de ser considerada silenciosa nas fases iniciais, depois de instalada a anemia apresenta sinais e sintomas bem característicos. Entre os mais visíveis estão palidez cutâneo-mucosa, adinamia (redução da força muscular, debilitação muscular e fraqueza), diminuição da capacidade de aprendizado, retardo do crescimento, apatia (morbidez), perda significativa de habilidade cognitiva e mortalidade perinatal. De acordo com a médica nutróloga Tania Mara Perini, especialista em Nutrologia Pediátrica e



ALEITAMENTO, ALIMENTAÇÃO E CONHECIMENTO AJUDAM NA REDUÇÃO DOS

A amamentação contribui para a prevenção da anemia ferropriva, por isso, deve ser oferecida por livre demanda e de forma exclusiva até os seis meses do bebê. O leite materno contém todos os nutrientes que a criança necessita, incluindo água. Após os seis meses deve-se introduzir alimentação complementar ao leite materno, que deve ser continuado até os dois anos da criança. Além disso, em qualquer situação ou faixa etária, a alimentação deve ser composta por representantes de todos os grupos alimentares, variada, diversificada, equilibrada e saudável. Em relação às fontes de ferro, o maior representante está no grupo das carnes, por ser um ferro de alto valor biológico e melhor absorvível pelo ser humano – chamado ferro heme. “No entanto, alimentos de origem vegetal ricos em ferro não heme

também devem ser estimulados. Em vegetarianos, por exemplo, a dieta deve ser orientada por profissional de saúde capacitado para que atinja as necessidades nutricionais com suplementações nutricionais de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, sempre que necessário”, ensina a nutróloga Tania Mara Perini. Entre os alimentos de origem vegetal destacam-se os folhosos verde-escuros; as leguminosas, por exemplo, feijões, fava, grão-de-bico, ervilha e lentilha; os grãos integrais ou enriquecidos; nozes e castanhas; além de melado de cana, rapadura e açúcar mascavo. Também estão disponíveis no mercado alimentos enriquecidos com ferro, como farinhas e cereais matinais.

A nutricionista Maria Claret Costa Monteiro Hadler reforça que, para melhorar o aproveitamento do ferro de origem vegetal, deve-se

GLOBAL



MONICA ASSUNÇÃO

docente dos cursos de pós-graduação da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), a condição pode prejudicar o desenvolvimento cognitivo e motor das crianças.

“Desde o período pré-natal, a deficiência de ferro tem repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, de linguagem e capacidades psicoemocionais e motoras das crianças, sendo que o possível impacto negativo permanece por décadas mesmo após o tratamento”, explica a nutróloga. Como o desenvolvimento cerebral depende de um estado nutricional adequado em todos os sentidos – principalmente nos primeiros anos de vida –, e o ferro



TANIA MARA PERINI

é um nutriente essencial para promover multiplicação celular e conexões entre as células nervosas, em casos extremos o desenvolvimento motor também pode ser prejudicado.

DADOS NACIONAIS

A nutricionista Maria Claret Costa Monteiro Hadler, professora doutora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (UFG), lembra que o Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI 2019) mostrou que 10,1% das crianças brasileiras de 6 a 59 meses de idade apresenta-



MARIA CLARET COSTA MONTEIRO HADLER

vam anemia. Essa prevalência variou de acordo com a região, com maior índice no Norte (17%) e Nordeste (11,9%). “Para essa faixa etária, a anemia é considerada um problema de saúde pública leve quando a prevalência varia de 5% a 20% na população. Porém, a faixa etária das crianças de maior risco é a de 6 a 24 meses de idade, cuja prevalência foi de 19%. A prevalência de anemia nas crianças menores de 2 anos foi significativamente maior do que na faixa etária de 2 a 5 anos”, pontua. Outra pesquisa mostrou que a anemia ferropriva materna foi associada com o aumento do risco de anemia na criança aos 6 meses e 12 meses de idade. Portanto, é importante prevenir e tratar a anemia desde a gestação.

RISCOS

oferecer alimentos fonte de vitamina C, como abacaxi, laranja, goiaba, acerola, tangerina e caju, na mesma refeição. “A presença da carne na refeição também potencializa a absorção do ferro não heme. Além disso, existem fatores inibidores da absorção do ferro, como fitatos, polifenóis, cálcio e fosfatos. Por isso, deve-se evitar tomar chá preto, café e leite após a refeição para não atrapalhar a absorção do ferro”, ensina. O ferro heme, além de ser mais bem absorvido, tem absorção mais rápida e pouco influenciada pela dieta. A alimentação também tem papel importante na anemia quando acompanhada de outras medidas que visam sua recuperação e, muitas vezes, deve ser associada a medicamentos. No entanto, a nutróloga destaca que uma ação efetiva sobre a importância da alimentação e dos prejuízos oca-

sionados pela deficiência de ferro também depende do conhecimento e do nível de sensibilização dos profissionais da saúde.

O diagnóstico é realizado a partir de exames laboratoriais que incluem hemograma com análise de hemácias, hemoglobina e hematócrito, amplitude de distribuição de eritrócitos (RDW), ferritina, transferrina e nível sérico de ferro sanguíneo. O diagnóstico é definido pela concentração de hemoglobina, que deve ser maior de 12g/dL em mulheres e 11g/dL em gestantes e crianças. Já a ferritina é usada para avaliar a deficiência de ferro – estágio que antecede a anemia –, sendo baixa ou inadequada quando os valores são inferiores a 12µg/dL nas crianças aparentemente saudáveis, 30µg/dL em crianças com infecção ou inflamação, e 15µg/dL em gestantes no primeiro trimestre. •

Aponte a câmera do seu celular para o QR Code para ler a matéria completa em nosso site!



RESTRIÇÃO DE SONO AFETA

IRREGULARIDADE DE SONO ASSOCIADA AO EXCESSO DE GORDURA PODE SER UM GATILHO PARA AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

*Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável*

O sono é um indicador de saúde e bem-estar e, na infância, é determinante, pois os processos neurofisiológicos que ocorrem no cérebro durante o descanso contribuem para o crescimento, fortalecimento do sistema imunológico e desenvolvimento cognitivo. Por outro lado, a irregularidade no tempo e na rotina de sono pode impactar negativamente a qualidade de vida das crianças. Recentemente, pesquisa realizada na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) comprovou que a res-

trição de sono associada ao excesso de gordura corporal também pode ser um gatilho para doenças inflamatórias.

Utilizando como referência o tempo de sono recomendado pela National Sleep Foundation (NSF) – organização norte-americana que promove a compreensão sobre distúrbios do sono –, o estudo investigou a associação entre sono e perfil inflamatório. Para isso, foram avaliados o tempo de sono através de acelerômetro (dispositivo que mede repouso e aceleração do movimento) e a qualidade segundo informações cedidas pelo responsável pelo menor. Além disso, o estudo avaliou a média da circunferência abdominal e, para detecção de inflamação, utilizou amostras de sangue de 199 crianças com 5 a 7 anos de idade, de escolas públicas e particulares de São Paulo e Fortaleza (Ceará). Os participantes foram selecionados do estudo 'Novas fronteiras em saúde nutricional e cardiovascular pediátrica: desenvolvimento de métodos para avaliar a dupla carga da má-nutrição e a saúde cardiovascular



Arquivo pessoal

VANESSA CASSIA DE OLIVEIRA MELO

ideal em países de baixa-média renda', conhecido como SAYCARE Cohort Study, que avalia a saúde cardiovascular de crianças latino-americanas.

Os pesquisadores avaliaram, por meio de questionário respondido por pais ou cuidadores, os horários que a criança se deitava para dormir e o despertar, tempo de soneca após o almoço, duração do sono noturno e alterações de rotina nos

HEMOGRAMA DIGITAL REVELA RESULTADO EM

MÉTODO DE BAIXO CUSTO OBJETIVA AMPLIAR ATENDIMENTO NA SAÚDE PÚBLICA

Com a utilização de processamento digital de imagens e inteligência artificial, uma pesquisa desenvolvida na Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas (FEEC-Unicamp) resultou no desenvolvimento de um hemograma digital que possibilita fazer a contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas – principais linhagens de células sanguíneas que avaliam a saúde – em apenas cinco segundos. A técnica, que necessita apenas de um smartphone, um microscópio e um computador para ser executada, é uma alternativa viável para aplicar a informática médica na saúde pública. O objetivo é oferecer um método de diagnóstico laboratorial de baixo custo, alta confiabilidade e acesso ampliado para localidades remotas.

A primeira etapa do projeto consistiu na busca de imagens em bancos de dados on-line com boa qualidade, inclusive em relação à luminosidade e nitidez, e padrões médicos adequados a serem usados como referência.

“A partir desse levantamento foi possível criar um sistema de padronização através do processamento digital de imagens”, explica a biomédica Ana Carolina Borges Monteiro, autora da pesquisa. Na sequência, utilizando inteligência artificial foram desenvolvidos os algoritmos que fazem o reconhecimento e a contagem automática das células de leucócitos, hemácias e plaquetas. Paralelamente, a pesquisadora utilizou outro banco de imagens e desenvolveu novos algoritmos para identificar cinco subtipos de leucócitos com características morfológicas de estruturas distintas, assim como a quantidade presente na amostra/imagem.

De acordo com a biomédica, através da contagem de leucócitos e da identificação do subtipo é possível, por exemplo, detectar alergias ou infecções de causa bacteriana, viral e parasitológica, auxiliando o profissional da saúde a identificar



SAÚDE INFANTIL

fins de semana. Todas as crianças utilizaram um acelerômetro preso à cintura por sete dias consecutivos, durante 24 horas. “Os responsáveis foram orientados a não retirar o aparelho e a preencher um diário com as informações solicitadas, a exemplo de atividades diárias, tempo de tela e períodos ociosos”, descreve a nutricionista e pesquisadora Vanessa Cassia de Oliveira Melo, autora do estudo. O tempo de sono considerado como apropriado foi definido entre 8 e 12 horas diárias.

Para estabelecer o perfil metabólico, as variáveis antropométricas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril, pescoço e dobras cutâneas como bíceps, tríceps, subescapular e suprailíaca) foram medidas antes da colocação do acelerômetro. Todas as medidas foram realizadas e avaliadas pelo mesmo pesquisador em cada cidade. Também foram utilizadas análises de amostras de sangue referentes à proteína C-Reativa (PCR), marcador usado no estudo para medir a inflamação. Ao reunir todos os dados foi possível realizar análises descritivas e de

associação que resultaram em um modelo teórico para avaliar os parâmetros.

ASSOCIAÇÃO NEGATIVA

Ao analisar as amostras de sangue, a média de valores referente à PCR ficou em torno de 1,0mg/L acima do valor de referência, um indicativo de inflamação de baixo grau. Além disso, houve uma diferença entre as crianças de escolas particulares e públicas, que apresentaram média de PCR de 1,59mg/L e 2,42mg/L, respectivamente. De acordo com a pesquisadora Vanessa Cassia de Oliveira Melo, os resultados encontrados estão alterados e indicam a presença de inflamação. Porém, as diferenças entre os valores são consequência de hábitos de vida inadequados, como atividade física insuficiente, alimentação desequilibrada, tempo e qualidade de sono ruins.

“Em relação ao período de sono rastreado pelo acelerômetro, a média foi de 5,72 horas por noite, muito inferior ao recomendado pela NSF para a faixa

etária investigada. Quanto à medida da circunferência da cintura, o valor médio registrado foi de 59cm, considerado alto para o público analisado”, acentua. Assim, a pesquisa indica uma associação negativa entre o tempo de sono aferido pelo acelerômetro e o perfil inflamatório medido pelo PCR, mediados pela circunferência da cintura. A pesquisadora afirma que a irregularidade no ciclo natural do sono é identificada pelo organismo como um fator estressor que passa a emitir sinais para a produção de marcadores inflamatórios em resposta à privação de sono, alterando as funções do sistema imunológico e, consequentemente, aumentando os fatores de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares. •

Depositphotos/AndreyPopov



SEGUNDOS

uma patologia de acordo com a tipificação celular. “Ainda que não seja possível um diagnóstico definitivo, o procedimento sinaliza a suspeita de um quadro de saúde, assim como ocorre com o hemograma tradicional”, destaca. Durante os testes, o sistema atingiu acurácia de 100% para reconhecimento dos leucócitos e hemácias (que podem identificar anemias) com processamento digital de imagens. A pesquisadora lembra que o maior desafio foi identificar as plaquetas que auxiliam o reconhecimento de hemorragias, por serem células muito pequenas. Ainda assim, o índice ficou em torno de 90%. “A expectativa é que, com o avanço do método e com sua aplicação no dia a dia, o índice geral fique em torno de 98%”, afirma.

Após a coleta de sangue, o profissional da saúde previamente treinado para o método aplica uma amostra na lâmina de mi-

croscopia, por meio da técnica de esfregão sanguíneo. Na sequência, faz uma foto da lâmina usando o smartphone, com apoio de microscópio. Ao ser enviada ao computador, o processamento da imagem é feito por inteligência artificial. “Em cinco segundos, os algoritmos fazem o reconhecimento e a contagem automática das hemácias, plaquetas e leucócitos, oferecendo as principais análises realizadas pelo exame de sangue tradicional”, descreve a pesquisadora.

Além de oferecer custo e tempo reduzidos, uma das principais vantagens é a possibilidade de levar a tecnologia para municípios pequenos ou áreas remotas onde vivem, por exemplo, populações ribeirinhas, indígenas e quilombolas. “Portanto, o método possibilita ampliar o acesso dessas populações a diagnósticos precoces de saúde, especialmente nas localidades sem

Arquivo pessoal



ANA CAROLINA BORGES MONTEIRO

recursos para aquisição de um equipamento de análise de hemograma tradicional, aliviando o atendimento de hospitais”, acentua. •

Aponte a câmera do seu celular para o QR Code para ler a matéria completa em nosso site!



O PAPEL DA MICROBIOTA

BACTÉRIAS INTESTINAIS PRODUZEM EFEITOS RELEVANTES NO RESULTADO CLÍNICO E NA GRAVIDADE DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Adenilde Bringel

Um levantamento do Observatório de Saúde na Infância (Observa Infância) mostrou que as internações de bebês menores de um ano por pneumonia, bronquite e bronquiolite no Sistema Único de Saúde (SUS) tiveram um recorde em 2023 no Brasil, com 153 mil internações no último ano – média de 419 por dia. O número de mortes na faixa etária de 0 a 4 anos por bronquiolite no País também cresceu 62% em 2023, na comparação com 2022. Embora existam vários agentes causadores de infecções do trato respiratório inferior em crianças pequenas, o principal é o vírus sincicial respiratório (VSR). O patógeno também é o maior responsável pelos óbitos relacionados a essas infecções na infância e, no mundo, causa cerca de 100 mil mortes por ano. Como já está demonstrado que o pulmão tem uma microbiota própria e que há uma conexão com a microbiota intestinal (chamada de eixo

intestino-pulmão), pesquisadores têm investigado de que maneira esses ecossistemas poderiam contribuir para proteger as crianças do VSR, uma vez que a única vacina disponível é para a gestante e os métodos terapêuticos para diminuir a gravidade da bronquiolite ainda são limitados.

O vírus sincicial respiratório dispara um dano no pulmão causado por uma reação inflamatória local. Crianças que controlam bem essa resposta conseguem resolver a infecção. No entanto, em outras a resposta exacerbada do sistema imune acaba levando a muita secreção e a um dano importante no pulmão. Recentemente, os cientistas começaram a compreender que indivíduos com algum comprometimento intestinal, principalmente infecções intestinais crônicas, eram mais suscetíveis a outras respostas inflamatórias em órgãos distantes do intestino – como o pulmão. Diferentes estudos também têm mostrado que a microbiota intestinal produz efeitos relevantes no resultado clínico e na gravidade de infecções respiratórias.

Algumas dessas investigações sugerem que o problema são as alterações na composição da microbiota e nas concentrações intestinais de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), oriundos da microbiota intestinal e produzidos principalmente pela fermentação das fibras alimentares. Encontrados em altas concentrações no cólon, os AGCC desempenham papel energético fundamental para as células epiteliais, possuem importantes efeitos imunomodulatórios e auxiliam na manutenção da homeostase intestinal. Embora a produção seja no intestino, os AGCC acetato, butirato e propionato são absorvidos pelas células epiteliais, depois passam pelo fígado e chegam à circulação sanguínea.

Estudos já associaram, por exemplo, o aumento da ingestão de frutas e vegetais (fontes de fibras dietéticas usadas para a produção de AGCC) por mulheres grávidas com proteção neonatal contra resultados graves de VSR. Alguns experimentos mostra-

ESTUDO TAMBÉM ANALISOU AMOSTRAS

Com os resultados, os pesquisadores fizeram um novo estudo em que foram coletadas amostras de fezes e de secreção nasofaríngea de 30 crianças internadas no Hospital São Lucas da PUC-RS, que estavam no primeiro episódio de bronquiolite e tinham até um ano de idade. Nas amostras de fezes, foi avaliada a composição da microbiota e medida a quantidade de ácidos graxos de cadeia curta. O foco era investigar a relação da microbiota intestinal e do acetato fecal com a gravidade da doença entre bebês hospitalizados com bronquiolite e se o tratamento de suas células epiteliais respiratórias com acetato de AGCC *ex-vivo* afetaria a carga viral. As células coletadas do nariz das crianças foram levadas ao laboratório e tratadas com o composto de acetato. As análises mostraram que as crianças com mais acetato nas fezes eram aquelas que estavam com quadros menos graves.



NA BRONQUIOLITE

ram, ainda, que fibras dietéticas e AGCC têm um efeito protetor no resultado de doenças alérgicas e inflamatórias, assim como em modelos experimentais de infecção respiratória – incluindo infecção por VSR. Para comprovar essas hipóteses, pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) investigaram os mecanismos associados ao papel protetor de uma dieta enriquecida com fibra solúvel e a produção de AGCC na infecção por VSR. O trabalho começou em 2013 por meio da colaboração do grupo coordenado pelo professor doutor Marco Aurélio Vinolo, do Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, com o grupo da professora doutora Ana Paula Duarte de Souza, docente e pesquisadora da Escola de Ciências da Saúde e da Vida da PUC-RS.

No primeiro experimento, camundongos foram divididos e alimentados com dieta com celulose (controle) e com dieta rica em fibras (HF) que continha celulose e pectina, por quatro semanas. Depois de infectados com VSR por via intranasal, o resultado mostrou que a dieta HF protegeu da perda de peso induzida por VSR, além de reduzir a carga viral



MARCO AURÉLIO VINOLO



ANA PAULA DUARTE DE SOUZA

Fotos: Arquivo pessoal

pulmonar. Em contrapartida, aqueles que ingeriram baixo conteúdo de fibras tinham inflamação exacerbada nos pulmões. Em seguida, o grupo caracterizou o efeito isolado do acetato – AGCC derivado da microbiota intestinal – administrado por via oral ou intranasal, e fez intervenções para investigar se a microbiota e o acetato estavam envolvidos na proteção contra a infecção por VSR. Camundongos com dieta HF receberam um coquetel antibiótico em água potável três dias antes da inoculação com VSR e a depleção da microbiota intestinal foi confirmada por uma diminuição significativa na carga bacteriana nas fezes.

“Quando depletamos a microbiota

intestinal dos animais, essa mesma dieta rica em fibras não protegia mais. Isso significa que realmente a microbiota intestinal estava fazendo um efeito importante na proteção. Dessa forma, foi possível estabelecer uma relação de causa-efeito mostrando que a diminuição de AGCC torna o animal mais suscetível à infecção pelo VSR”, destaca a professora Ana Paula Duarte de Souza. Ao analisar o mecanismo desse resultado, os pesquisadores perceberam que a microbiota estava aumentando a produção de AGCC que, por sua vez, melhorava a resposta imune antiviral. Curiosamente, os mesmos efeitos benéficos foram constatados após tratamento com acetato por ➔

DE CRIANÇAS COM VSR

O resultado confirmou, ainda, que uma maior concentração de acetato diminuía a replicação viral. O acetato está correlacionado com parâmetros que se relacionam com a gravidade da doença, como dias de hospitalização, saturação de oxigênio, febre e chiado no peito. A análise da microbiota também mostrou a presença de algumas bactérias patogênicas que se correlacionam com o pior prognóstico da bronquiolite, como da família *Bacteroidaceae*. A professora Ana Paula Duarte de Souza afirma que o grupo não tratou as crianças internadas porque o trabalho ainda é experimental. “Mas as células das crianças foram tratadas no laboratório e foi possível diminuir a quantidade de vírus naquelas amostras. Dessa forma, ficou confirmado que o acetato provavelmente tenha um papel relevante nessa proteção”, reforça.

Os pesquisadores enfatizam que a amamentação desempenha

uma função importante na proteção contra o VSR e outros tipos de vírus, uma vez que é fundamental para a formação da microbiota e do sistema imune da criança. Para o professor Marco Aurélio Vinolo, a amamentação é essencial não só por fornecer nutrientes para o neonato, mas também por fornecer componentes que vão ser importantes para a microbiota, por exemplo, alguns carboidratos utilizados pelas bactérias intestinais para gerar metabólitos que vão atuar nas células, além de transferir componentes importantes para o sistema de defesa do bebê.

“O leite humano transfere tanto componentes humorais, como os anticorpos, quanto algumas células imunológicas que hoje têm sido alvo de pesquisa intensa na área. Também existem várias evidências mostrando que a amamentação aumenta a proteção contra o VSR e ➔

→ via oral, simultaneamente com infecção, e por via intranasal 24 horas após a infecção. O estudo ‘Microbiota derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response’ foi publicado em 2019 no *Nature Communication*.

EFEITO PROFILÁTICO

Os pesquisadores também identificaram um efeito profilático semelhante após a suplementação oral com propionato ou butirato antes da infecção por VSR. Embora o acetato tenha mostrado melhor desempenho, o professor Marco Aurélio Vinolo lembra que essa ação positiva depende do contexto pois, apesar de terem algumas ações em comum, outras são exclusivas – uma vez que acetato, propionato e butirato têm características e ações diferentes. “O acetato, normalmente, é o ácido graxo com maiores concentrações sistêmicas e que consegue atingir células mais distantes do seu local de produção. Isso faz com que seja o que consegue ações em órgãos ou células que estão mais distantes incluindo, por exemplo, o pulmão”, detalha. Já o butirato tem várias ações relevantes no sistema imunológico, mas com uma limitação de atuação em tecidos mais distantes do intestino porque grande parte desse ácido graxo é absorvida e já utilizada pela célula epitelial intestinal ou pelo fígado. Portanto, o acetato é o que consegue ter ações sistêmicas mais importantes por causa dessa concentração mais alta.

PROTEÇÃO CONTRA OUTROS VÍRUS

O grupo da PUC-RS desenvolveu um outro estudo em colaboração com o Reino Unido e trabalhou somente com os AGCC contra infecções pelo rinovírus – que causa gripe comum e pode provocar bronquiolite, embora não seja tão prevalente. No entanto, o rinovírus é um dos causadores de exacerbação da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por meio de mecanismos ainda mal compreendidos. Portanto, é um patógeno com grande importância clínica. “Como esses ácidos graxos de cadeia curta oriundos da microbiota aumentam a resposta antiviral, provavelmente podem funcionar para mais de um vírus e seria uma fonte natural de proteção contra infecções respiratórias”, ressalta a professora Ana Paula Duarte de Souza.

No experimento foram avaliados os efeitos da administração intranasal de acetato, butirato e propionato na expressão basal de assinaturas antivirais em um modelo de camundongo com rinovírus e em linhagens de células epiteliais pulmonares infectadas com o patógeno. Além disso, os pesquisadores avaliaram os efeitos dos AGCC na infecção por rinovírus em células epiteliais brônquicas primárias humanas diferenciadas. Os resultados mostraram que a administração intranasal de acetato reduziu as cargas de vírus pulmonares oito horas após a infecção. Além disso, o acetato melhorou as respostas pró-inflamatórias induzidas por vírus com mucina pulmonar atenuada e expressão de interleucina (IL-6) observadas nos dias 4 e 6 pós-infecção. Esse efeito de aumento do interferon pelo acetato foi confirmado em linhagens de células epiteliais brônquicas e alveolares humanas. Em células epiteliais brônquicas primárias diferenciadas, o tratamento com butirato modulou melhor a expressão gênica durante a infecção por VSR.

Em um dos protocolos, foi oferecido esse acetato na água de beber e o resultado mostrou que protegia. Os pesquisadores também fizeram um protocolo em que trataram os animais com esse composto depois da infecção. E, de novo, houve proteção. “Tudo indica que o acetato tenha uma função tanto profilática quanto terapêutica antes e depois da infecção. Esse seria um possível candidato de futuras pesquisas para tentarmos uma intervenção para a proteção do VSR. Chegamos a fazer uma patente desse composto com acetato, que talvez seja um futuro candidato para tentarmos alguma intervenção como profilaxia”, informa a professora. O artigo ‘Airway-delivered short-chain fatty acid acetate boosts antiviral immunity during rhinovirus infection’ foi publicado no *Journal of Allergic Clinical Immunology* em 2022.

O grupo da Unicamp também desenvolveu um trabalho com pesquisadores da França, liderados pelo professor doutor François Trottein, com objetivo de caracterizar como a microbiota responde à infecção pelo vírus da influenza. Um modelo animal foi infectado com o vírus e, durante o desenvolvimento da doença, foram avaliados parâmetros clínicos como perda de peso, alteração respiratória e composição da microbiota. Ao integrar essas informações foi identificado um metabólito chamado ácido indolpropiónico (IPA), produzido por algumas bactérias intestinais a partir de triptofano – um aminoácido da alimentação –, que é outro metabólito gerado pela microbiota intestinal que parece ter um papel protetor nesse tipo de infecção respiratória.

ESTUDO TAMBÉM ANALISOU AMOSTRAS DE CRIANÇAS COM VSR

→ outras infecções, assim como protege de alterações inflamatórias como alergias e asma, inclusive na vida adulta”, acentua. A professora Ana Paula Duarte de Souza acrescenta que crianças amamentadas têm naturalmente um fator de proteção para bronquiolite, por isso, em geral não vão precisar de hospitalização.

No entanto, como a amostra do estudo era de crianças que já estavam hospitalizadas, não foi possível fazer uma correlação direta dessa proteção. A próxima etapa da pesquisa é tentar fazer alguma intervenção com pacientes para, no futuro, desenvolver um fármaco utilizando os ácidos graxos de cadeia curta para uma intervenção com crianças com infecção por VSR. Outra ideia é desenvolver um estudo clínico fornecendo dieta rica em fibras, para que essa dieta module essas bactérias protetoras da microbiota. “Gostaríamos de fazer um ensaio clínico e ver se realmente isso pode ser uma intervenção no futuro”, ressalta.



Depositphotos/aldesign

PROBIÓTICOS SÃO TESTADOS CONTRA A ASMA

Com as evidências indicando que as alterações crônicas no funcionamento normal do intestino, no longo prazo, podem agravar a doença pulmonar, aliadas à compreensão do eixo intestino-pulmão, os pesquisadores passaram a investigar a possibilidade de modular a microbiota intestinal para recompor ou amenizar as alterações intestinais que poderiam comprometer inflamações à distância. O que se tenta compreender é qual população de bactérias não patogênicas no intestino poderia melhorar, de forma mais específica e eficaz, a doença inflamatória pulmonar. Nos últimos anos, os probióticos têm recebido especial atenção, e os cientistas querem compreender se essas cepas poderiam diminuir a disbiose intestinal e ser uma forma eficaz de recompor, inclusive, a microbiota pulmonar.

“Os estudos em relação a isso avançaram depois da constatação de que realmente existe uma microbiota pulmonar nativa, embora não tenha a mesma diversidade da microbiota intestinal”, afirma o professor Flavio Aimbire, docente na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – campus São José dos Campos, pesquisador colaborador no Programa de Pós-graduação em Biotecnologia e orientador no Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional da Instituição. O grupo do Laboratório de Imunofarmacologia da Unifesp estuda modelos de inflamações pulmonares crônicas que tenham margem de tratamento. Além disso, busca entender qual o mecanismo de ação dos probióticos no tratamento dessas doenças que prejudicam o funcionamento do pulmão, avaliando de que maneira interagem para causar um efeito benéfico. O grupo investiga, ainda, se os probióticos são capazes de restaurar a população de bactérias benéficas no intestino de indivíduos asmáticos – lembrando que a literatura mostra que algumas crianças que passam por episódios de bronquiolite podem desenvolver asma na fase adulta.

O objetivo dos pesquisadores é propor que os probióticos possam auxiliar no tratamento da doença inflamatória pulmonar sem causar efeitos colaterais. Essa experiência abre, ainda, a possibilidade de reduzir a dose e a frequência de uso dos corticoides – geralmente usados para controle das crises. O grupo avalia o uso do probiótico em forma de spray nasal ou de vasodilatador

para ser usado por via oral por indivíduos cuja inflamação pulmonar ocorra por uma alteração de bactérias no próprio pulmão. O professor Flavio Aimbire ressalta que, neste caso, não há necessidade de haver uma integridade intestinal para cuidar desse indivíduo, uma vez que essa alteração do pulmão não foi por causa de uma alteração intestinal. Além disso, seria possível baratear o custo da intervenção e tratar a doença mais diretamente, com menos vias de passagem desse probiótico. “Se temos uma microbiota pulmonar, por que não tratar especificamente do pulmão se o paciente não tem problemas intestinais evidentes?”, questiona.

Nos estudos na Unifesp, os pesquisadores utilizam o *Lactobacillus*, cujo efeito é significativo em incontáveis pesquisas. Dentre os focos estão compreender o que esse probiótico gera ao interagir com a célula imune, se tem um mecanismo de ação similar ao farmacológico, se ocupa outros alvos e, se é capaz de realmente modular o pulmão, qual seria o probiótico ideal. “Publicamos um estudo experimental com murinos em que mostramos que o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* é capaz de atenuar a resposta inflamatória e imune em um modelo de inflamação pulmonar induzido pela exposição à fumaça de cigarro. Esse estudo é interessante pois, neste modelo murino, os animais são resistentes ao tratamento farmacológico com corticoides. Esse modelo experimental mimetiza os tabagistas que não respondem bem aos corticoides. No entanto, mesmo nessa condição, o probiótico conseguiu atuar como um agente anti-inflamatório”, relata.

Uma vez que alguns tabagistas não respondem ao tratamento farmacológico com corticoides, o probiótico poderia ajudar porque criaria um ambiente intestinal e pulmonar no qual o corticoide passaria a ser funcional. O estudo mostra que, neste modelo, é o receptor de um AGCC que interfere na ação do probiótico. O estudo ‘Involvement of GPR43 receptor in effect of *Lactocaseibacillus rhamnosus* on murine steroid resistant chronic obstructive pulmonary disease: relevance to pro-inflammatory mediators and oxidative stress in human macrophages’ foi publicado em 2024 na *Nutrients*.

O professor acrescenta que as células da resposta imune, que cuidam do processo inflamatório, possuem receptores específicos



FLAVIO AIMBIRE

Arquivo pessoal

para alguns ácidos graxos de cadeia curta. Por isso, em um dos trabalhos, o receptor do butirato foi bloqueado e o efeito do probiótico reduziu significativamente. Portanto, aprender a usar os probióticos poderá ajudar a potencializar essa proteção. “Na bronquiolite, por exemplo, esse probiótico precisaria diminuir o processo inflamatório porque é isso que estreita os bronquíolos da criança para que o ar não passe. Reduzir a inflamação é importante, mas também é importante fazer esse probiótico aumentar a imunidade da criança para combater o vírus com mais eficácia”, destaca.

ENCAPSULADO

Em conjunto com pesquisadores do Programa de Biotecnologia da Unifesp, o grupo também está tentando encapsular o probiótico para colocá-lo nas vias aéreas de uma forma mais direcionada. O professor acredita que isso seja viável clinicamente para entregar uma quantidade de probiótico mais adequada e direcionada para o paciente asmático. O docente enfatiza que o probiótico não é substitutivo para a terapia farmacológica convencional, geralmente prescrita com corticoides e broncodilatadores, inclusive na bronquiolite – que pode ir do estágio leve para o grave em tempo muito curto. “Muitas vezes, quando fica grave a criança passa a ter um esforço respiratório e um comprometimento importante. Portanto, em uma crise respiratória muito grande não dá para usar um probiótico, ainda que nasal. Até porque, o probiótico precisa de tempo para a adaptação do organismo”, destaca. •

DOENÇAS RARAS PRECISAM

Adenilde Bringel

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera raras as doenças que afetam até 1,3 em cada 2 mil nascidos vivos, e as estimativas indicam que essas enfermidades atinjam 5% a 6% das pessoas no mundo. Na América Latina, um estudo recente sugere que entre 40 e 50 milhões de indivíduos vivam com uma das cerca de 7 mil doenças raras já catalogadas. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, são aproximadamente 13 milhões de pessoas – ou 6% da população. Como a maioria dessas doenças é de origem genética e aparece na infância, é fundamental que pediatras conheçam esse universo de enfermidades para, ao menos, encaminhar precocemente os pacientes para centros de referência. E um desses centros é o Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP). A médica pediatra Magda Carneiro Sampaio, presidente dos conselhos diretores do Instituto e do Centro Integrado de Doenças Genéticas (CIGEN), detalha algumas dessas doenças e ressalta que o conhecimento é fundamental para tratar e acompanhar essas crianças ao longo da vida.

Um levantamento recente do Instituto da Criança mostrou que 60% das internações no hospital eram em razão de doenças raras. Qual é a importância desse dado e o que reflete?

Próximo do Dia Mundial das Doenças Raras, celebrado em 29 de fevereiro – que é um dia raro – levantamos esses dados do nosso hospital já há alguns anos. Neste ano, a médica Cristina Grassiotto, coordenadora de uma das enfermarias do Instituto, e a enfermeira Simone Pavanini fizeram esse levantamento de todas as crianças internadas no Instituto da Criança nos meses de janeiro e fevereiro. O objetivo é ter um conhecimento mais amplo dos nossos pacientes para tratá-los melhor e, no caso das doenças raras, para trabalhar no sentido de ter mais testes genéticos para detectar essas doenças, porque o conhecimento é fundamental para que se possa tratar melhor esses doentes. E constatamos que 60% das crianças e adolescentes internados no nosso hospital, naquele período, tinham algum diagnóstico de doença rara. Desse, 5,5% ainda estavam sem diagnóstico, ou seja, aguardavam a elucidação do diagnóstico. Se imaginarmos que esses diagnósticos difíceis, em geral, também são doenças raras, podemos dizer que dois terços dos internados, naquele período, tinham doenças raras.

Das doenças catalogadas, quais são as mais prevalentes no ICr e em geral?

Existem as raras e as que se chamam de ultrarraras, mas grande parte dessas doenças que são detectadas pelo teste da

triagem neonatal (o teste do pezinho) são aquelas que classificamos como menos raras. Gostaria de chamar a atenção, particularmente, para a doença falciforme ou anemia falciforme que, em algumas regiões do Brasil – de Minas Gerais para o Nordeste –, nem é considerada rara dentro do critério da Organização Mundial da Saúde, que também é adotado pelo Ministério da Saúde. Nossa grande doença genética é a doença falciforme, exatamente em razão da nossa ascendência africana. Agora, no Sul, por exemplo, a doença falciforme é uma doença rara. E o teste do pezinho é muito importante, porque é a primeira oportunidade que se tem de detectar essas doenças e de tratar ou dar uma orientação para uma melhor evolução. Agora, no nosso hospital, o perfil é completamente diferente. São casos graves, complexos. Pela ordem temos, em primeiro lugar, crianças com neoplasias. E é muito importante dizer que grande parte das neoplasias que encontramos aqui não são raras, como a leucemia, mas temos muitas neoplasias raras, a exemplo das doenças do sistema nervoso. Em seguida vem o grupo das hepatopatias, que são as doenças do fígado. E este caso é muito particular porque temos um grande serviço de transplante hepático pediátrico. E todas as crianças que tivemos submetidas a transplante hepático nesse período eram portadoras de alguma doença rara. No ano passado, inclusive, alcançamos 1.000 transplantes. Esse é um transplante intervivos na maior parte dos casos. A criança recebe parte

do fígado que é doado por um adulto saudável, geralmente o pai, a mãe ou alguém que tenha compatibilidade – e o fígado do doador se regenera completamente. O nosso hospital tem um perfil muito particular em função da complexidade dos casos, por ser o maior hospital de referência do Estado de São Paulo.

Essas crianças têm uma chance de cura com o transplante?

Sim! A perspectiva é muito boa e fazemos acompanhamento de muitas crianças transplantadas e que já são adultos jovens com boa qualidade de vida. Temos, em média, 5 a 6 transplantes por mês e todas as crianças que foram transplantadas neste período tinham doenças raras. Temos outro grupo de transplante renal, mas, para a maior parte das crianças, esse transplante é menos frequente porque a disponibilidade do órgão é menor e precisa ser de outra criança. Como a criança não pode doar nem que a família toda autorize, a doação sempre é fruto de uma tragédia. Por essa dificuldade, temos um grande grupo de crianças aqui diariamente fazendo hemodiálise por causa de doenças renais, e quase todas são doenças genéticas raras. O perfil de doenças da criança e do adulto que fazem transplante hepático e renal é muito diferente. E, no caso de crianças e adolescentes, são quase todos por doenças raras. Preciso também dizer que temos um grande apoio da Força Aérea Brasileira (FAB) para fazer o transporte dessas crianças. Porque, no caso de transplantes

A DE ATENÇÃO

“E o teste do pezinho é muito importante, porque é a primeira oportunidade que se tem de detectar essas doenças e de tratar ou dar uma orientação para uma melhor evolução.”

hepáticos, temos de trazer o paciente e o doador. Geralmente, se traz um ou dois doadores porque tem de ser uma pessoa jovem e saudável, pois é uma cirurgia grande.

As malformações também fazem parte das doenças raras?

Sim. Nosso levantamento encontrou um grupo de crianças com malformações cirúrgicas, malformações de trato do aparelho digestivo, de parede abdominal e de diafragma, que foram submetidas à correção cirúrgica. Na enfermaria de terapia intensiva neonatal, que tem 13 leitos, geralmente nove estão com crianças que nasceram com alguma malformação. Nosso grupo de cirurgia pediátrica é coordenado pela professora Ana Cristina Tannuri, que tem uma expertise enorme. As crianças encaminhadas têm, por exemplo, atresia de esôfago, hérnia diafragmática e gastrosquise – que é aquela criança que nasce com alguma falha na parede abdominal, com 'o intestino para fora'. Esses casos também são raros mas, na sua maior parte, com uma cirurgia bem conduzida essas crianças podem ter uma evolução muito boa. E isso é muito importante que se diga.

Esses casos geralmente têm causa familiar?

De forma geral não são casos familiares. Mas isso ainda precisa ser mais bem explorado. Tudo é muito novo. Mas essas são doenças raras pelo conceito da OMS e são casos corrigidos nos bons serviços de cirurgia pediátrica, geralmente associados com uma boa unidade de terapia intensiva porque, para tratar uma criança que acabou de nascer com malformação, é preciso ser um especialista dentro de uma unidade hospitalar com boas condições. É uma equipe muito grande de cirurgiões e de intensivistas.

Em geral, essas crianças precisam do acesso a um bom hospital desde que nascem?

Sim, essas que têm as malformações em geral, da mesma forma que as cardíacas, já são vistas na ultrassonografia fetal. E a atitude mais correta é encaminhar para que nasçam em um centro onde a cirurgia possa ser feita o mais rápido possível. Por exemplo, na hérnia diafragmática a urgência é tão grande que a criança tem de nascer aqui no Instituto. Mas, em geral, elas nascem na clínica obstétrica do Instituto Central do Hospital



Ilton Barbosa

das Clínicas e são encaminhadas para cá. Essas crianças vêm de todos os lugares do Brasil e, na maioria das vezes, as famílias são encaminhadas para cá.

Todas as doenças raras necessitam de internação?

Não, a maior parte das doenças raras não precisa de internação. A maioria ainda não tem nenhum tratamento, então, o que estamos propondo dentro do CIGEN é ter muita saúde digital, muita teleconsulta, com os médicos discutindo entre si sobre os casos. Estamos montando uma plataforma para teleinterconsultas, com o apoio da FAPESP. Assim, um médico de uma região longínqua que suspeite que o paciente tenha uma doença genética poderá fazer um cadastro do caso. Na teleconsulta, o paciente e a família podem estar presentes, mas é basicamente uma conversa entre dois ou mais médicos. Depois, vamos receber o sangue desse paciente para fazer o teste genético, que analisa o DNA. Como o DNA é uma molécula extraordinariamente resistente, pode transitar de um lado para o outro sem problema, até pelo correio comum.

A professora Ester Sabino, do Laboratório Central do HC, é uma figura central nesse projeto juntamente com o grupo do Instituto de Biociências, coordenado pelas professoras Mayana Zatz e Maria Rita Passos Bueno, assim como o professor Alexander Jorge. Eles estão formando pessoas para fazer leitura e interpretação dos testes genéticos.

As doenças genéticas, em geral, podem ser consideradas raras?

Com exceção da Síndrome de Down, da doença falciforme em algumas regiões e da doença renal policística autossômica dominante, praticamente todas as doenças genéticas são raras.

Os pediatras conhecem as doenças raras para desconfiar que uma criança tem uma enfermidade desse tipo?

Esse é um conhecimento novo. Infelizmente, a genética clínica, que seria a área mais importante, ainda não é uma especialidade tão divulgada nas escolas de Medicina, mesmo na Faculdade de Medicina da USP. Mas o interesse está crescendo. Então, realmente é o pediatra quem tem de estar mais atento a esses casos porque, sendo doenças genéticas, a maioria já aparece cedo – embora existam casos menos graves que aparecem na vida adulta. Eu, por exemplo, aos 60 e poucos anos descobri que tenho uma deficiência de um dos componentes do sistema complemento. Tive um quadro inflamatório que parecia lúpus e, no fundo, era por causa dessa deficiência do componente C4. Portanto, não são todas as doenças que se descobrem na infância, mas a maioria é nesta fase da vida. E as mais graves também. O pediatra é um médico bom e atento, que vê a criança como um todo e inserida na família. Portanto, temos de despertar o interesse do pediatra para conhecer ainda mais sobre doenças raras. Tenho muito orgulho de ser pediatra de formação e de ser professora de Pediatria, porque é um médico comprometido, que gosta do seu doente, que suspeita e, geralmente, são casos de difícil diagnóstico.

Qual é a maior dificuldade da área?

O enfermeiro Marcos Tomazin Lopes, aqui no ICr, fez um estudo publicado em

“... realmente é o pediatra quem tem de estar mais atento a esses casos porque, sendo doenças genéticas, a maioria já aparece cedo...”

uma revista internacional para entender quais eram as maiores queixas dos pacientes e familiares. Ele mostra que realmente a maior queixa das mães, dos pediatras e dos especialistas é a demora em se chegar ao diagnóstico. O grande problema é a demora, que chamamos de *via crucis* do paciente com doença rara.

Em geral, quanto tempo o indivíduo leva para ter o seu diagnóstico?

Aqui no Brasil não temos ideia, mas são muitos anos o que, naturalmente, piora o prognóstico de muitas das doenças. Mas isso está cada vez mais sendo abreviado, porque os testes genéticos começam a ficar mais disponíveis e menos caros, embora ainda sejam muito caros. Essa é outra queixa dos entrevistados: a dificuldade de acesso a testes genéticos e o valor desses testes.

O que essa demora pode significar em termos de agravamento do quadro de uma doença rara?

Pode ser muito ruim. Na área em que eu trabalho, com erros inatos da imunidade – também chamados de imunodeficiências primárias – pode significar a não sobrevivência. Esses pacientes têm uma grande suscetibilidade às infecções, aliás, achamos hoje que grande parte desses pacientes vai a óbito sem diagnóstico. Felizmente, começa a haver a triagem neonatal ampliada e um dos testes da triagem neonatal ampliada detecta a imunodeficiência mais grave. Isso é muito bom, mas é apenas com a triagem neonatal ampliada, que envolve 51 doenças. O sistema privado de saúde já oferece, mas o SUS oferece somente em algumas cidades como, por exemplo, na cidade de São Paulo.

Existiria alguma forma de prevenir as doenças raras durante a gestação ou até antes da concepção?

Sim, a prevenção deve ser antes da gestação. Existe um processo chamado de aconselhamento genético, que é muito importante. E o meu sonho é que, depois do diagnóstico, se chame a mãe, o pai, a avó e outros membros da família e se faça uma consulta sobre aconselhamento genético, para que realmente entendam se aquela família tem consanguinidade e risco de recorrência da doença. Às vezes, os familiares não sabem muito bem, mas são oriundos de uma mesma cidade pequena, dos mesmos troncos, das mesmas famílias. Primos se casam muitas vezes – sem nenhuma crítica, porque é uma questão cultural. Falo com tranquilidade, porque sou nordestina: no Nordeste e em Minas Gerais, nos sertões profundos, existe realmente essa cultura de casamento consanguíneo. Isso está diminuindo, porque as pessoas hoje se movimentam, se mudam e as mulheres têm mais autonomia. Tem alguns trabalhos muito interessantes e um deles é da professora Maria Rita Passos Bueno, que também é membro do CIGEN, que fez um levantamento mostrando os locais de grande consanguinidade no Brasil. Quase todas as doenças raras genéticas são doenças autossômicas recessivas, quer dizer, a criança tem de receber os dois genes alterados. E é lógico que se é filho de um casal que tem parentesco, a chance de isso acontecer é muito maior. Uma orientação geral é que primos não se casem.

O problema pode acontecer com mais de um filho?

Infelizmente acontece, porque não se faz o diagnóstico. Temos aqui, inclusive, famílias fazendo o diagnóstico no segundo, no terceiro dos irmãos. Também há poucos centros de doenças raras, ainda. Os testes genéticos, principalmente o teste chamado de exoma (feito por sequenciamento de nova geração), foram desenvolvidos nos primeiros anos deste milênio e se tornaram mais acessíveis depois de 2010. É muito recente. Mas o aconselhamento genético é fundamental. E outro alvo do CIGEN é preparar muita gente para fazer aconselhamento genético. Em outros paí-

ses, quem faz o aconselhamento genético é a enfermeira com especialização em genética e que sabe muito bem como lidar com a família. Então, espero que daqui a um pouco possamos oferecer cursos para que esse meu sonho de aconselhamento genético se concretize. É importante dizer que o SUS já paga essa consulta de aconselhamento! Porque, veja, se um indivíduo tem determinada doença ligada ao cromossomo X, e for menino, o risco é 50% de nascer afetado. É preciso explicar isso aos membros da família e deixar claro que não é para inculir culpa, mas para evitar outros casos.

Meninas e meninos têm o mesmo risco para doenças raras?

Quase todas as doenças, pelo menos na Pediatria, são mais comuns em meninos. Existem algumas poucas que são mais comuns em meninas, muito poucas. Inclusive na minha área são muitas e são graves aquelas ligadas ao cromossomo X. O que ocorre é que as mulheres são portadoras, mas são saudáveis, no entanto, passam o gene alterado para os filhos. É o caso da hemofilia, por exemplo. A doença ligada ao cromossomo X acomete só meninos, mas é muito importante o aconselhamento genético, porque as meninas são portadoras do gene mutado. Por exemplo, naquela família o menino está afetado e a irmã não está, mas ela pode ser portadora do gene. E aí, quando ela tiver um filho, vai passar esse gene para a criança.

O que falta, na sua opinião, para ampliar a oferta de investigação genética?

Um dos problemas graves que a gente tem no Brasil é o baixo número de geneticistas clínicos. Um levantamento coordenado pelo professor Mario Scheffer, em 2023, mostrou que existem apenas 342 geneticistas no Brasil inteiro e muito mal distribuídos, predominando no Sul e Sudeste, e em algumas capitais do Nordeste. Na Amazônia há muito poucos geneticistas. Então, isso é outra limitação grande.

Como atrair médicos para essa área?

É uma área tão empolgante que acho que vai começar a atrair mais médicos. Temos uma residência de genética clínica de acesso direto na Faculdade de Medicina



Ilton Barbosa

“Quase todas as doenças, pelo menos na Pediatria, são mais comuns em meninos. Existem algumas poucas que são mais comuns em meninas, muito poucas.”

da USP, tanto em São Paulo quanto em Ribeirão Preto. É disso que precisamos para formar geneticistas e distribuí-los melhor pelo Brasil. E nem precisa de estrutura física para trabalhar, porque esse especialista pode discutir o caso com colegas de grandes centros via teleconsulta, colher o sangue e enviar para fazer o exame de DNA em outros locais. Estamos montando uma estrutura assim no Hospital das Clínicas.

Quais são os sinais que indicam ao médico que uma criança tem uma condição rara?

Em geral, são doenças de difícil diagnóstico. Mas, em várias áreas estão se desenvolvendo sinais de alerta para determinados grupos de doenças. Por exemplo, os sinais de alerta para as imunodeficiências primárias, no primeiro ano de vida, podem ser uma infecção muito grave, persistente ou de repetição; reações adversas a vacinas, em especial BCG; doença autoimune ou manifestação de inflamação exacerbada, incluindo quadro febril sepsé-símile sem agente infeccioso; tama-

nho anormal de órgãos linfoides; lesões cutâneas extensas; diarreia crônica com déficit de crescimento; cardiopatia congênita; atraso na queda do coto umbilical maior que 30 dias; história familiar de imunodeficiência ou óbitos precoces por infecção e alterações laboratoriais persistentes. Esses 10 sinais podem ajudar um pediatra a pensar que essa criança pode ter uma imunodeficiência primária, que hoje é chamada de erro inato da imunidade. No Brasil, existe uma rede nacional que é o Consórcio Brasileiro de Centros de Referência em Erros Inatos da Imunidade (CoBEII), para onde encaminhar. E tem muita gente no Nordeste, inclusive, a presidente do CoBEII fica em Fortaleza. Essa ajuda mútua e essas redes de médicos conversando entre si são fundamentais para se ampliar o conhecimento de todas essas doenças.

Em geral, as crianças amamentadas, mesmo que tenham alguma doença rara, ficam menos doentes?

O leite materno é o alimento ideal, mas eu não teria dados para responder a essa pergunta. O aleitamento natural é fundamental para a saúde da criança, e cada dia mais se comprova o quanto esta prática é importante. A amamentação é considerada como a medida mais eficaz para que a criança tenha uma boa microbiota, a qual parece ser crítica para uma boa saúde ao longo da vida e, ao contrário, uma microbiota 'má' tem sido associada com muitas doenças. A família toda precisa ter muita consciência da importância do aleitamento natural e apoiar a mãe. O leite materno é um alimento vivo, tem células vivas, tem probióticos, ou seja, contém bactérias 'boas', e ainda transmite oligossacarídeos, que são prebióticos e, assim, favorecem o crescimento desses microrganismos. Uma das últimas teses que foi desenvolvida aqui no nosso Instituto mostra que, quando a criança está com uma infecção respiratória aguda, o leite de sua mãe contém mais células e níveis mais altos de anticorpos, ou seja, parece que se torna ainda mais protetor! Portanto, o aleitamento natural é uma das medidas mais eficazes, junto com as vacinas, para garantir uma boa saúde atual e futura para as crianças. •



AMEAÇA AO CORAÇÃO

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS OCORREM DURANTE A GESTAÇÃO E O DIAGNÓSTICO PRECOCE É ESSENCIAL PARA O TRATAMENTO

*Ellessandra Asevedo
Especial para Super Saudável*

Todos os anos, cerca de 130 milhões de crianças no mundo nascem com algum tipo de cardiopatia congênita, classificada como um conjunto de malformações na estrutura ou na função do coração que surgem durante o desenvolvimento fetal. A incidência é de 8 a 10 por 1.000 nascidos vivos, portanto, apesar de rara, há muitas crianças com o problema. De acordo com dados do Ministério da Saúde, a condição está entre as malformações que mais matam na infância, permanecendo como a terceira causa de óbito no período neonatal. As cardiopatias afetam cerca de 30 mil crianças por ano no Brasil, e perto de 40% vão necessitar de cirurgia no primeiro ano de vida. Além disso, das crianças nascidas com essa condição anualmente, aproximadamente 6% morrem antes de completar um ano. A forma grave da doença pode ser responsável por 30% dos óbitos no período neonatal.

Essa malformação no coração pode ter característica genética, poligênica e multifatorial e ocorre entre a 4ª e 8ª semanas gestacionais – quando acontece a formação do coração do feto. De acordo com a médica cardiologista pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Isabela de Carlos Back, integrante da Comissão Científica do Departamento de Cardiologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), quando o pai e a mãe possuem

uma cardiopatia congênita há mais chances de o problema ocorrer na criança. “Além disso, o uso de medicação sem prescrição médica, infecções causadas por rubéola, toxoplasmose, sífilis, herpes, aids e citomegalovírus, contato com radiação e deficiência nutricional durante a gravidez podem prejudicar a correta formação do coração do feto”, alerta.

As cardiopatias congênitas são classificadas em cianóticas, quando o bebê apresenta coloração azul-arroxeadada de pele, leitões ungueais ou mucosas, e acianóticas. As acianóticas se caracterizam por cansaço, dificuldade de ganho de peso e infecções respiratórias frequentes, mas as crianças não ficam roxas. A comunicação interventricular é a mais comum e favorece as infecções pulmonares e o cansaço, além da comunicação interatrial, persistência do canal arterial e defeito do septo atrioventricular. Já as cardiopatias cianóticas têm como característica mais evidente a tonalidade azulada de lábios e pele, sinalizando que não há oxigênio suficiente no sangue. Dentre este grupo estão a transposição das grandes artérias, hipoplasia do coração esquerdo e tetralogia de Fallot. O tratamento depende do tipo, mas, se tratadas no momento certo e da melhor forma – por meio de cirurgia ou cateterismo –, as crianças podem ter uma condição de vida próxima ao normal”, pontua a



ATIVIDADES FÍSICAS COM ORIENTAÇÃO MÉDICA SÃO RECOMENDADAS

Pacientes com cardiopatias e familiares de crianças com o problema costumam ter receio de praticar exercícios físicos devido à possibilidade de sobrecarregar o sistema cardiovascular. No entanto, embora existam limitações conforme a cardiopatia, o paciente pode fazer atividades físicas com orientação do médico e supervisão de um profissional de Educação Física. Ao passar pela consulta médica, o profissional que acompanha a criança ou um cardiologista fará a avaliação para saber qual atividade, intensidade e tipo de cardiopatia, além de solicitar exames como teste ergométrico, ecocardiograma e raio-X do tórax. No caso dos esportes de alto rendimento como ciclismo, corrida de rua e futebol, é necessária avaliação médica mais rígida. Já os esportes com excesso de contato físico brusco tendem a ser contraindicados em alguns casos.

De acordo com a professora doutora Daniela Agostinho, coordenadora geral do Departamento de Educação Física da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP) e colaboradora em projetos de pesquisa na área de cardiopatia congênita no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), a vida normal para esses pacientes é possível porque, na maioria das vezes, passaram pelos procedimentos de correção das malformações congênitas do coração ainda bebês. “Quando não apresentam lesões residuais ou necessidade de novos reparos cirúrgicos estão liberados para praticamente todos os esportes recreativos, como andar de bicicleta, frequentar o parquinho e outras brincadeiras comuns da infância”, exemplifica.

Pesquisas mais recentes reforçam, sobretudo, a importância

DOS BEBÊS



ISABELA DE CARLOS BACK

cardiologista Ieda Biscegli Jatene, líder médica da Cardiologia Pediátrica do Hospital do Coração (HCor), em São Paulo.

Os sintomas e sinais variam conforme a gravidade e podem surgir como franca insuficiência cardiorrespiratória, cianose ou mesmo choque logo após o nascimento. No lactente, frequentemente ocorre taquidispneia, arritmias, síncope, hipertensão arterial, cansaço às mamadas, falência no desenvolvimento pondero-estatural (para acompanhamento do crescimento) e alterações de pulsos. “Em crianças maiores e adolescentes, o exame físico minucioso com ausculta cardíaca e investigação de sintomas sugestivos ajuda no diagnóstico de casos mais leves que



IEDA BISCEGLI JATENE

não foram diagnosticados previamente”, afirma a médica Isabela de Carlos Back.

DIAGNÓSTICO PRECOCE

As cardiopatias congênicas também podem ocorrer no estágio final da gestação, e a gravidade vai depender do momento em que aparecem: quanto mais cedo, mais grave. Além disso, quanto mais tarde for feito o diagnóstico, menor será a chance de a criança sobreviver e maior o risco para ter complicações. “Como o diagnóstico deve ser realizado durante a gravidez, o pré-natal é essencial. Por meio do ecocardiograma fetal o médico consegue saber o tipo de cardiopatia antes do nascimento e se há necessidade de



DANIELA AGOSTINHO

a criança nascer em um local especial”, reforça a médica Ieda Biscegli Jatene.

As cardiopatias mais complexas, como a transposição das grandes artérias e a hipoplasia do coração esquerdo, devem ser operadas nos primeiros dias de vida. As acianóticas não são operadas após o nascimento e é preciso esperar por volta de quatro a seis meses para regularizar o sistema de pressão dentro do pulmão do recém-nascido e entender qual é a repercussão do defeito. Outra opção é o cateterismo realizado no coração do bebê ainda no ventre da mãe até 26 semanas de gestação. O procedimento visa dilatar a válvula aórtica para evitar a hipoplasia do coração esquerdo.

de essas crianças crescerem fisicamente ativas para não se tornarem adultos sedentários e com todas as complicações que o sedentarismo acarreta, a exemplo de obesidade, hipertensão e dislipidemia. “Há muitos pacientes jovens, de 20 anos a 40 anos, desenvolvendo síndrome metabólica com glicemia, colesterol e pressão arterial acima do indicado, assim como circunferência de abdômen no limite, pois, na infância, não podiam fazer nada. As estratégias de promoção de saúde devem ser adotadas e voltadas a esse grupo”, acentua a professora Daniela Agostinho. Assim, a prática de atividades físicas e de exercícios planejados, aliada à alimentação saudável e balanceada e ao controle de doenças psíquicas como ansiedade e depressão, é fundamental para uma vida mais saudável.

AValiação MÉDICA CRITERIOSA

Cinco critérios devem ser considerados durante a avaliação médica de um indivíduo com cardiopatia congênita que deseja praticar atividade física: função do coração, saturação de oxigênio em repouso e no esforço, arritmia, dilatação da aorta e pressão da artéria pulmonar. Outra variante a ser analisada são os dispositivos implantáveis, como o marcapasso, e o uso de anticoagulantes. Os profissionais devem seguir as diretrizes do 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease, desenvolvido pela European Society of Cardiology, que traz recomendações de exercícios e critérios de elegibilidade para participação esportiva de atletas competitivos com doença cardiovascular. •

LcS AJUDA A CONTROLAR

POLISSACARÍDEO ISOLADO DA PAREDE CELULAR DO LcS SUPRIME FORTEMENTE A PRODUÇÃO DE IL-6 E REDUZ O RISCO CARCINOGENÉTICO

Harumi Mizukoshi, Kazumasa Kimura, Haruo Ikemura, Yoko Mori, Masato Nagaoka
Yakult Central Institute for Microbiological Research, Kunitachi-shi, Tokyo, Japan

O *Lactobacillus paracasei* Shirota YIT 9029 (LcS – anteriormente *Lactobacillus casei* Shirota YIT 9029) é uma bactéria do ácido lático descoberta pelo médico e pesquisador Minoru Shirota em 1930. As bebidas probióticas contendo LcS têm sido amplamente consumidas no Japão há mais de 80 anos e a cepa tem várias atividades fisiológicas, incluindo capacidades imunomoduladoras. O LcS melhora a função imunológica do hospedeiro e reduz o risco de doenças, incluindo doenças infecciosas e câncer. Para enfermidades causadas por respostas imunes anormais (alergias, doenças inflamatórias intestinais, doenças autoimunes), os polissacarídeos na parede celular do LcS suprimem reações inflamatórias excessivas. Utilizando células mononucleares da lâmina própria

(LPMCs) e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), Matsumoto e colaboradores descobriram que, quando ligado a um complexo polissacarídeo peptidoglicano (PS-PG1), LCPS-1 – um polissacarídeo isolado da parede celular do LcS –, suprime fortemente a produção de interleucina 6 (IL-6), reduzindo assim o risco carcinogênico devido à inflamação crônica no intestino grosso.

Os polissacarídeos da parede celular estão distribuídos de forma desigual pela superfície celular nos lactobacilos e estão envolvidos em diversas funções fisiológicas. Os pesquisadores tentaram analisar a estrutura desses polissacarídeos e relatórios indicam que, mesmo dentro da mesma espécie (*L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. helvético*, *L. casei* e outros), os açúcares constituintes e suas propriedades de ligação, ramificação, substituição, assim como outras propriedades, podem variar. Portanto, existem diferenças significativas na estrutura dos polissacarídeos da parede celular, resultando em uma alta diversidade estrutural na composição dessa parede. Além disso, um estudo que utilizou microarranjos de lectinas para comparar cepas de *Lactobacillus casei* de diferentes fontes de isolamento descobriram que a cepa YIT 9029 se ligava apenas à CSL (lectina de ligação a Rha).

Ademais, uma variante sem o gene *cps1C* envolvido na síntese LCPS-1 ($\Delta cps1C$) no YIT 9029, além da perda de LCPS-1, se liga a múltiplas lectinas além de CSL e, portanto, CSL se liga à LCPS-1 Rha. A parede celular do LcS é composta por um peptidoglicano do tipo A4 e dois tipos de polissacarídeos neutros (LCPS-1 e LCPS-2). Destes, a estrutura do LCPS-2 foi determinada por Nagaoka e colaboradores. No entanto, LCPS-1 é uma molécula muito maior que LCPS-2, está presente em pequenas quantidades absolutas, difíceis de purificar, e possui uma estrutura complicada. Por essas razões, a sua estrutura ainda não foi determinada. Nossa hipótese é que a determinação da estrutura do LCPS-1 é importante para elucidar os mecanismos pelos quais afeta as respostas imunes do hospedeiro e, assim, objetivamos determinar sua estrutura primária.

A análise de LCPS-1 por cromatografia de exclusão de tamanho indicou que o polissacarídeo apresentou uma distribuição de peso molecular na faixa de 50–1500 kDa com uma média de 400–500 kDa. A análise dos espectros 1H NMR, ^{13}C NMR e DOSY de LCPS-1 mostrou que era um polissacarídeo macromolecular e havia ~10 sinais cada para prótons anoméricos e carbonos, indicando que LCPS-1 pode ter uma estrutura repetitiva. Além disso, quatro sinais de metila foram observados no espectro 1H NMR: dois sinais de metila do



CARCINOGENESE

grupo acetil (*N*-acetil e *O*-acetil) e dois sinais de metila derivados de Rha. A análise do açúcar constituinte mostrou que LCPS-1 é composto de Glc, Rha, Gal e GlcN (ou GlcNAc) presentes em quantidades de 1700, 960, 470 e 330 nmol/mg, respectivamente, resultando em uma razão molar de ~10:6:3:2.

METILAÇÃO

A análise de metilação de LCPS-1 mostrou a prevalência de sete tipos de

acetatos de alditol parcialmente metilados (1,5-di-*O*-acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metilmanitol, 1,5-di-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metilhexitol, 1,3,5-tri-*O*-acetil-6-desoxi-2,4-di-*O*-metilmanitol, 1,4,5-tri-*O*-acetil-2,3,6-tri-*O*-metilhexitol, 1,2,5,6-tetra-*O*-acetil-3,4-di-*O*-metilhexitol, 1,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-2-*O*-metilhexitol, 1,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-2-*N*-metilacetamido-2-desoxihexitol). Foi identificada a presença de Rha1→, hexose1→, →3Rha1→, →4hexose1→,

→2,6hexose1→, →3,4,6hexose1→ e →3,4,6GlcNAc1→. No entanto, foi difícil analisar diretamente a estrutura química do LCPS-1 porque a estrutura principal tem um peso molecular elevado e é presumivelmente complicada. Portanto, utilizamos decomposição limitada para obter fragmentos-chave de LCPS-1 com pequenos pesos moleculares utilizando diferentes condições, conforme está descrito no quadro abaixo. Esses fragmentos foram analisados posteriormente.

ESTRUTURAS DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO CONTROLADA DE FERREIRO (FR. S)

As reações controladas de degradação de Smith para LCPS-1 produziram fragmentos-chave (Fr. S) com pesos moleculares, indicando que eram provavelmente dissacarídeos. A análise por cromatografia gasosa (GC) mostrou que açúcares e álcoois de açúcar em Fr. S foram estimados como Glc, Rha, GlcN (GlcNAc), eritritol e glicerol, com proporção de composição de 1:3:2:3:4. A análise de metilação do Fr. S rendeu três tipos de álcoois de açúcar, 1,5-di-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucitol, 1,5-di-*O*-acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metilmanitol e 1,5-di-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-metil-2-*N*-metilacetamido-2-desoxiglucitol, na proporção de 1:3:2, respectivamente. Portanto, foi levantada a hipótese de que Glc1→Rha1→ e GlcNAc1→ estavam presentes como porções terminais em uma proporção de 1:3:2.

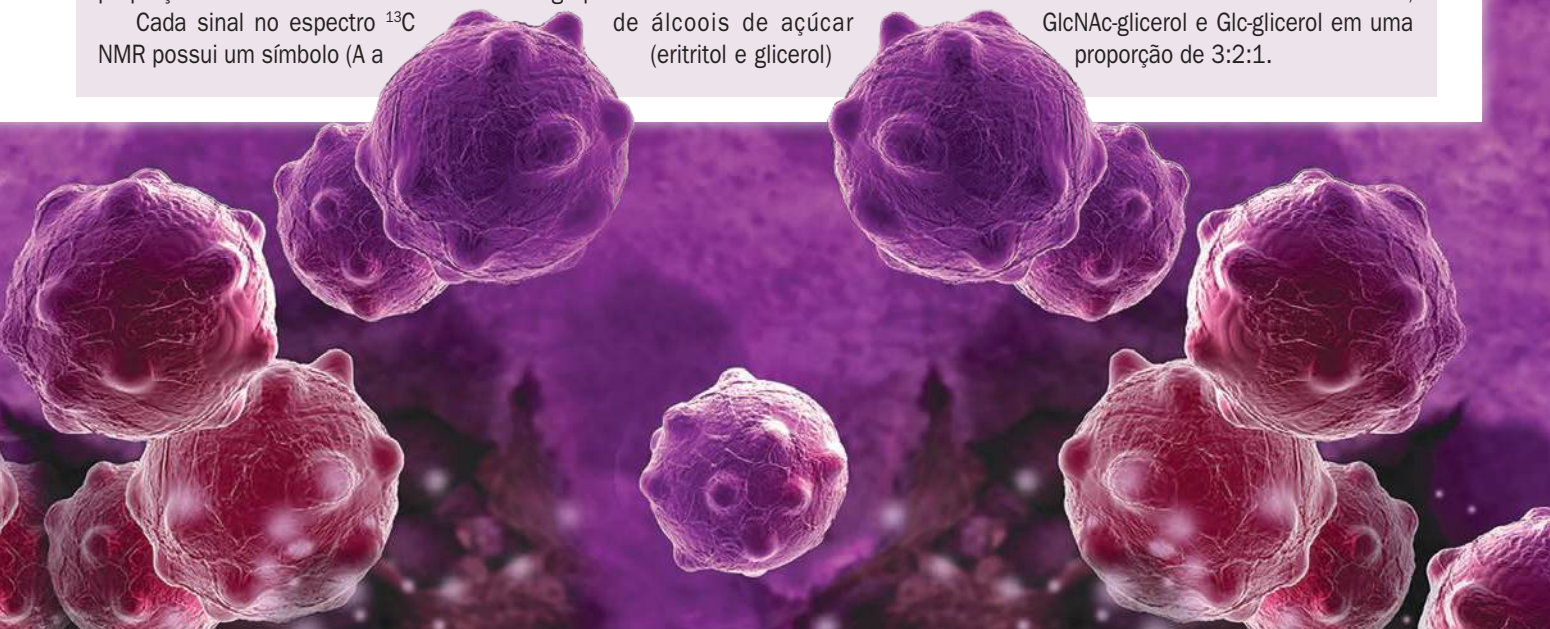
Cada sinal no espectro ¹³C NMR possui um símbolo (A a

AL) do lado do campo magnético baixo. Os três sinais anoméricos de prótons obtidos via ¹H NMR (δ4.787, 4.540 e 4.528) foram atribuídos a Rha (D, E), GlcNAc (C) e Glc (B), respectivamente, e a intensidade relativa integrada destes sinais com o próton anomérico de Glc definido para 1 foi 3:2:1. As constantes de acoplamento (J_{HH}) de GlcNAc (C) e Glc (B) foram 8,4 Hz e 8,0 Hz, respectivamente. Portanto, foi concluído que estes eram β-coordenados. Os dois sinais metil no lado de campo alto (δ2.052 e 1.321) foram atribuídos ao grupo acetil de GlcNAc e ao grupo metil da posição 6 de Rha (AK e AL, respectivamente), e sua força relativa integrada foi 6:9. A análise dos espectros DEPT 135 indicou a posição C6 (AG) de Glc e a posição C6 (AH) de GlcNAc. No entanto, os outros sinais do grupo metileno foram derivados

de álcoois de açúcar (eritritol e glicerol)

produzidos por degradação controlada de Smith. Portanto, cada açúcar obtido por uma degradação controlada de Smith foi ligado ao eritritol ou ao glicerol.

Os seguintes íons foram observados na análise de espectrometria de massa de tempo de voo quadrupolo de cromatografia líquida (LC-QToF-MS) (injeção de fluxo) de Fr. S: m/z 269.1240 [M+H]⁺, m/z 291.1101[M+Na]⁺, e m/z 286.1493 [M+NH₄]⁺ que pode ser derivado de Rha-eritritol; m/z 296.1342 [M+H]⁺ e m/z 318.1214 [M+Na]⁺ que pode ser derivado de GlcNAc-glicerol; e m/z 277.0903 [M+Na]⁺ que pode ser derivado de Glc-glicerol. Os fragmentos de massa identificados estavam em boa concordância com a massa exata calculada. A partir destes resultados, foi concluído que o Fr. S era uma mistura de Rha-eritritol, GlcNAc-glicerol e Glc-glicerol em uma proporção de 3:2:1.



Estrutura de frações purificadas

Os pesquisadores concentraram na presença de resíduos GlcNAc em LCPS-1 e tentaram a desaminação para degradar especificamente a hexosamina. GlcNAc em LCPS-1 é substituído na posição 3; assim, primeiro foi realizado a desacetilação usando o método de Erbing e colaboradores e, posteriormente, a desaminação. A mistura de reação foi fracionada nos fragmentos chave Fr. 1, Fr. 2, e Fr. 3 com base no peso molecular, e os açúcares constituintes de cada fração foram analisados. Cada fração compreendia Glc, Gal, Rha e 2,5-anidromanitol (um produto de decomposição de GlcNAc). Foi ajustado o nível de 2,5 anidromanitol para 1 e calculamos a razão Glc:Gal:Rha para cada fração. Para o Fr. 3, a razão Glc:Gal:Rha foi de 3:1:2 e compreendia

aproximadamente sete resíduos de açúcar. Da mesma forma, a proporção para Fr. 2 foi 7:2:4 e compreendia ~14 resíduos de açúcar; e a proporção para Fr. 1 foi 27:7:14 e continha ~49 resíduos de açúcar. Além disso, foram comparados os espectros ^1H RMN, ^{13}C NMR e HSQC para Fr. 1, Fr. 2, e Fr. 3. Espectros semelhantes foram observados para Fr. 1 e Fr. 2, e as estruturas básicas foram consideradas altamente semelhantes. Fr. 3 teve o menor peso molecular e foi considerado uma estrutura parcial de Fr. 1 e Fr. 2.

ESTRUTURA DO FR. 1

Fr. 1 mostrou um espectro ^1H NMR semelhante ao Fr. 2. Contudo, na região anomérica, a proporção de α Rha ligada ao 2,5-anidromanitol que constitui a ca-

deia linear foi de 1:1 em Fr. 2, enquanto 1:6 em Fr. 1. No Fr. 1, a proporção de Glc:Gal:Rha foi estimada em 27:7:14, quando 2,5-anidromanitol estimado como estando na extremidade redutora foi definido como 1. Julgando pela proporção destes constituintes e pela proporção integral do espectro ^1H NMR, a estrutura de Fr. 1 ($X' \times 6 + Y'$) foi atribuída da seguinte forma: $\{6[\text{Glc}\beta 1-2]\text{Gal}\alpha 1-3\text{Rha}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-4[\text{Rha}\alpha 1-3][\text{Glc}\alpha 1-6]\text{Glc}\beta 1\}_6 - 6[\text{Glc}\beta 1-2]\text{Gal}\alpha 1-3\text{Rha}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-4[\text{Rha}\alpha 1-3][\text{Glc}\alpha 1-6]$ anidromanitol.

ESTRUTURA DO FR. 2

A partir dos resultados da análise do açúcar constituinte foi inferido que o Fr. 2 compreendia 14 açúcares, porque a

ESTRUTURA INFERIDA DO LCPS-1

A estrutura primária do LCPS-1 foi avaliada a partir dos resultados obtidos. Rha1 \rightarrow 2eritritol, GlcNAc1 \rightarrow 1glicerol e Glc1 \rightarrow 1glicerol foi obtido na proporção de 3:2:1 após degradação controlada de Smith. Depois de realizar múltiplas degradações de desaminação, embora rendimentos constantes para Fr. 1 e Fr. 3 tenham sido obtidos, o rendimento de Fr. 2 foi instável. Portanto, Fr. 2 pode ser um produto de decomposição que é ocasionalmente gerado por reações secundárias, e a estrutura repetitiva principal pode ser composta por Fr. 1 e Fr. 3. As proporções aproximadas de açúcares constituintes (Glc:Gal:Rha) dos produtos de desamina-

ção (com 2,5-anidromanitol definido para 1) foram as seguintes: Fr. 3 (3:1:2); Fr. 2 (7:2:4) e Fr. 1 (27:7:14). Portanto, dado que o Fr. 1 é composto por 49 açúcares e X e Y têm sete açúcares como unidade básica, Fr. 1 é considerado como tendo sete unidades de açúcar ($X_6 Y$). Portanto, considerando que X e Y existem em uma proporção de 1:2, o LCPS-1 parece ter uma estrutura repetitiva de seis unidades X com 12 unidades Y atrás dela ($X_6 S_{12}$). Com a determinação da estrutura primária do LCPS-1, acredita-se que a elucidação da função imunomoduladora do LcS irá progredir no futuro.

O-DESACETILAÇÃO DE LCPS-1

Como o sinal $\delta 5.6$ observado na região anomérica espectro ^1H NMR de LCPS-1 correlacionou-se com um sinal próximo de $\delta 70$ no espectro ^{13}C NMR, foi inferido que este sinal não corresponde a um próton anomérico. Quando LCPS-1 foi submetido à seleção O-desacetilação, o sinal $\delta 5.6$ e o sinal $\delta 2.2$ acetil metil estavam ausentes. A falta desse sinal foi confirmada por desaminação e fracionamento utilizando Bio-gel P2. Os picos de correlação foram analisados usando o HSQC-TOCSY e espectros COSY do LCPS-1. Como um pico cruzado foi formado entre o próton de $\delta 5.6$, o próton anomérico e o próton metila de β Rha, foi inferido que o grupo O-acetil estava ligado a β Rha. Além disso, foi observado um sinal de correlação entre o próton anomérico β Rha e o sinal $\delta 5.6$ do espectro COSY, e concluído que o grupo O-acetil está ligado à posição 2 de β Rha.

ACOPLAMENTO DE GLCNAc E β Glc A α Gal

O ($\rightarrow 2,6\text{Gal}1\rightarrow$) identificado durante a análise de metilação de LCPS-1 tornou-se ($\rightarrow 2\text{Gal}1\rightarrow$) via desaminação. Foi inferido que GlcNAc e β Glc estavam ligados à posição 6 de α Gal, e a hipótese foi apoiada pelos resultados da degradação controlada de Smith de LCPS-1 e pelos vários espectros de NMR 1D e 2D de LCPS-1.

e desaminação

proporção de Glc:Gal:Rha em relação a um resíduo de 2,5-anidromanitol foi de 7:2:4. Comparando a análise ^1H NMR do Fr. 3 e Fr. 2 foram observados seis sinais de prótons anoméricos para o Fr. 3; no entanto, para o Fr. 2 foram observados outros sete sinais adicionais. Ao comparar os espectros ^1H NMR, ^{13}C NMR e HSQC de Fr. 2 e Fr. 3, a estrutura do Fr. 2 foi estimada como tendo uma configuração ($X' + Y'$) em que, além do 7-resíduo de Fr. 3 (referido como Y'), um segmento com anidromanitol substituído por Glc (referido como X') na extremidade redutora de Fr. 3 estava vinculado a Gal na extremidade não redutora: $[\text{Glc}\beta 1-2]\text{Gal}\alpha 1-3\text{Rha}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-4[\text{Rha}\alpha 1-3][\text{Glc}\alpha 1-6]\text{Glc}\beta 1-6[\text{Glc}\beta 1-2]\text{Gal}\alpha 1-3\text{Rha}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-4[\text{Rha}\alpha 1-3][\text{Glc}\alpha 1-6]\text{anidromanitol}$.

ESTRUTURAS BÁSICAS QUE COMPÕEM O LCPS-1

X' e Y' , que constituem o Fr. 1, 2 e 3, são as unidades estruturais básicas do LCPS-1. Foi inferido que tanto X quanto Y consistem em sete açúcares nos quais um grupo *O*-acetil está ligado à posição 2 do βRha de cadeia linear a partir dos resultados da *O*-desacetilação de LCPS-1.

ESTRUTURA DO FR. 3

A partir da análise da composição do açúcar foi estimado que Fr. 3 contém aproximadamente sete açúcares, isto é, três resíduos Glc, um resíduo Gal, dois resíduos Rha e um resíduo GlcNAc. Anteriormente, a análise de espectroscopia de correlação total (TOCSY) e correlação heteronuclear de quantum único (HSQC)-TOCSY de polissacarídeos mostrou que é possível observar prótons do mesmo sistema de spin estabelecendo um longo tempo de mistura. Para análise HSQC-TOCSY de Fr.3, foi definido um longo tempo de mistura de 150 ms.

Posteriormente, os sinais de correlação da posição C1 (carbono anomérico) para a posição do carbono C6 foram avaliados para sinais de prótons anoméricos de ^1H NMR números 1 ($\delta 4,7$), 2 ($\delta 4,5$) e 5 ($\delta 5,0$). Para Gal, a configuração molecular do grupo hidroxila na posição C4 é diferente daquela para Glc, e as constantes de acoplamento ($J_{\text{H}_4, \text{H}_5}$) nas posições C4 e C5 foram inferiores a 1Hz. Como a correlação foi bloqueada na posição C4, foram obtidos apenas quatro sinais de correlação. Portanto, os números de prótons 1, 2 e 5 foram atribuídos aos prótons anoméricos de Glc e o número 6 foi atribuído a Gal.

Além disso, a configuração anomérica das ligações glicosídicas foi avaliada utilizando análise de correlação heteronuclear a múltiplas ligações (HMBC). Para o espectro ^1H NMR, as constantes de acoplamento (J_{C_H}) do carbono/próton anomérico são geralmente observadas na faixa de 160–170 Hz, que é diferente das constantes de acoplamento em outras posições (menos de 145 Hz). Sabe-se que as ligações α -coordenadas têm um valor de ~ 170 Hz, e as ligações β -coordenadas têm um valor de 160 Hz; a diferença é de ~ 10 Hz. Os resultados resumem as constantes de atribuição e ligação para o sinal anomérico, a atribuição das posições C2-C6 por COSY e o sinal de correlação com o resíduo de açúcar adjacente obtido do

HMBC. Estes resultados mostraram que βGlc (sinal nº 1) está ligado a αGal (nº 11) e às posições anoméricas dos três resíduos de açúcar βGlc (nº 2), αRha (nº 4) e αGlc (nº 5) que estão todos ligados e ramificam-se do 2,5-anidromanitol (Nº. 7), que é gerado pela decomposição do GlcNAc. Da mesma forma, βRha (Nº. 3) está ligado a βGlc (Nº. 2) e αGal (Nº. 6) está ligado a βRha (Nº. 3).

O modo de ligação do 2,5-anidromanitol foi analisado via análise de espectro HMBC. Dos grupos hidroximetileno (sinal Nº. 35 e 36), o Nº. 35 é presumivelmente C_6 porque um pico de intersecção é observado com o αGlc adjacente (Nº. 5), resultando no Nº. 36 como C_1 . Análise do grupo metino revelaram picos cruzados entre os sinais Nº. 7 e Nº. 9, Nº. 8 e Nº. 9 e 10, Nº. 9 e Nº. 7, e Nº. 10 e Nº. 8. Além disso, foram observados picos cruzados entre Nº. 7 e o βGlc adjacente (Nº. 2) e o Nº. 9 e o αRha adjacente (Nº. 4). Com base nesses resultados, o Nº. 7 foi atribuído à posição C_4 , Nº. 8 a C_2 , Nº. 9 a C_3 , e Nº. 10 a C_5 . Entre os resíduos de açúcar que constituem o Fr. 3, a posição de ligação ao αGal restante indica que o carbono anomérico (sinal Nº. 6) e o grupo metino (Nº. 11) em αGal eram o mesmo resíduo de açúcar.

Foi avaliada a correlação entre o grupo metino (Nº. 11) e βGlc (Nº. 1) via HMBC e utilizando os resultados de degradação da metilação de Fr. 3, e descobriu-se que βGlc (Nº. 1) estava ligado à posição 2 de αGal (Nº. 6). Em resumo, a metilação de LCPS-1 rendeu 1,2,5,6-tetra-*O*-acetil-3,4-di-*O*-metil galactitol ($\rightarrow 2,6\text{Gal}1\rightarrow$), enquanto o Fr. 3 (desaminação) rendeu 1,2,5-tri-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-metil galactitol ($\rightarrow 2\text{Gal}1\rightarrow$) e Fr. S (degradação controlada de Smith) rendeu Rha-eritritol, GlcNAc-glicerol e Glc-glicerol. Depois de avaliar os dados, foi inferida a seguinte estrutura para o Fr. 3: $\text{Glc}\beta 1-2\text{Gal}\alpha 1-3\text{Rha}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-4[\text{Rha}\alpha 1-3][\text{Glc}\alpha 1-6]\text{anidromanitol}$.

Análise experimental de LCPS-1

O LcS foi cultivado no meio MRT a 37°C por 16 horas, sem agitação. As células foram colhidas por centrifugação e lavadas repetidamente com solução salina tamponada com fosfato (-) até o pH do tampão ser 6,0. Foi obtido um rendimento de ~1,5 g de pellet celular úmido/L de cultura. As células foram ressuspensas em solução salina fisiológica e liofilizada, obtendo 9.4 g de células secas. As células liofilizadas (9.4 g) foram ressuspensas em 300 mL de água e aquecidas em autoclave a 121°C por 30 min. Após resfriamento, a suspensão foi centrifugada (19,650×g, 30 min) e o sobrenadante foi coletado. O sedimento celular foi lavado três vezes com água. O sobrenadante e as lavagens foram combinados e concentrados até ~100 mL por um evaporador (Rotavapor R-210; Buchi, Flawil, Suíça) e etanol foi adicionado a uma concentração de 70% para formar um precipitado.

O precipitado foi dissolvido em água e dialisado contra água usando uma membrana de diálise (Spectra/Por 1, MWCO 6000-8000; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) a 5°C e liofilizado para obter polissacarídeos brutos (o rendimento foi de ~820 mg). Os polissacarídeos brutos foram dissolvidos em um pequeno volume de solução de NH_4HCO_3 50 mM, e a solução foi submetida à filtração em gel em uma coluna Sephacryl S-300 HR (2,6 x 60 cm; Cytiva, Marlborough, MA, EUA) a uma vazão de 0,3 mL/min. Os açúcares neutros em cada fração foram quantificados pelo método do ácido fenol sulfúrico, e as frações dos picos foram combinadas. As frações foram concentradas utilizando um evaporador, dessalinizadas com um acilizador e liofilizadas para obter 108 mg de LCPS-1 purificado. PS-PG1 foi preparado usando *N*-acetilmuramidase SG conforme descrito anteriormente.

DEGRADAÇÃO CONTROLADA DO FERREIRO DO LCPS-1

O LCPS-1 foi submetido à degradação de Smith usando os métodos padrão descritos anteriormente. Primeiro, 20 mg de LCPS-1 foram dissolvidos em 600 µL de água. Em seguida, foi adicionado sequencialmente 1 mL de solução aquosa de 0,2 M NaIO_4 , 200 µL de 0,5 tampão de acetato de sódio M (pH 5,0) e 200 µL de água em agitação contínua. A solução foi protegida da luz com papel alumínio e agitada a 5°C por 20 horas para clivar os dióis vicinais. Após adicionar 10 µL de etilenoglicol à solução e agitar a 5°C por 4h, foi adicionado 1 mL de solução de borato de sódio 0,2 M (pH 8,0). Em seguida, 1 mL de solução aquosa de NaBH_4 1M foi adicionado gota a gota e a reação redutora foi mantida a 5°C por 20 horas. A reação foi interrompida pela adição de ácido acético e a solução reacional foi dialisada contra água usando uma membrana Spectra/Por 1 (Thermo Fisher Scientific) a 5°C e liofilizada. O produto da reação foi dissolvido em 1 mL de solução aquosa de HCl 0,5 M e reagiu a 25°C por 16 horas para induzir degradação controlada e obter oligossacarídeos. A solução reacional foi neutralizada com NaOH 0,6 M e centrifugada a 10.000×g por 10 min para obtenção do sobrenadante. O sobrenadante foi diluído com uma pequena quantidade de água e fracionado usando uma coluna Sephadex G-25 (26 x 600mm; Cytiva) com água a uma vazão de 0,6 mL/min. Os açúcares neutros em cada fração foram quantificados pelo método fenol-ácido sulfúrico.

DESAMINAÇÃO DE LCPS-1

Resumidamente, 20 mg de LCPS-1 foram desacetilados com 120 mg de tiofenol de sódio e 4 mL de metilsulfonilmetaneto de potássio 2,5 M a 100°C por 15h. A solução de reação foi dialisada contra água a 5°C usando uma membrana de diálise (Spectra/Por 1, MWCO 6000-8000; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) e depois liofilizada para obter LCPS-1 *N*-desacetilado. Ao LCPS-1 *N*-desacetilado foram adicionados 1 mL de KHSO_4 a 5% e NaNO_2 a 5% de cada para realizar a desaminação, e a mistura reacional foi mantida a 25°C por 16h. A reação foi encerrada adicionando 1,0 mL de solução aquosa de sulfamato de amônio a 12,5%, e a solução reacional foi seca e concentrada usando um evaporador centrífugo (VC-36; TAITEC, Koshigaya, Saitama, Japão). Ao resíduo foi adicionado 1,0 mL de solução aquosa de NaBH_4 1 M e a redução foi realizada a 5°C por 20h. Em seguida, foi adicionado ácido acético e a mistura foi dessalinizada, seca e concentrada utilizando um evaporador centrífugo. Os produtos foram fracionados em coluna Bio-gel P2 (16 x 600 mm; BioRad, Hercules, CA, EUA), com água a uma vazão de 0,3 mL/min. O açúcar neutro em cada fração foi analisado pelo método fenol-ácido sulfúrico.

O-DESACETILAÇÃO DO LCPS-1

LCPS-1 (20 mg) foi tratado com 0,5 mL de hidrazina anidra (reagente Cosmo Bio Hydrazinolítico Y) a 100°C por 8h. A solução reacional foi diluída com água, neutralizada com ácido sulfúrico concentrado, concentrada e dialisada contra água a 5°C usando uma membrana Spectra/Por 1 (Thermo Fisher Scientific). A solução dialisada foi liofilizada e rendeu ~18,8 mg de produto des-O-acetilado.

MÉTODOS GERAIS E ANALÍTICOS PARA LCPS-1

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DE MONOSSACARÍDEOS

Após degradação da amostra em solução aquosa de ácido trifluoroacético (TFA) 4 M a 100°C por 2h, a amostra foi submetida ao método de derivatização de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona (PMP) conforme descrito por Honda e colaboradores usando talose (Nº. 1634; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) como padrão interno. A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi realizada utilizando uma coluna Symmetry 300 (4,6 × 250mm) com eluição a 1,0 mL/min, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M (pH 6,0)/CH₃CN (82/18) a 35°C, e os eluatos foram analisados utilizando um detector UV a 245 nm.

ANÁLISE DE AÇÚCAR E ÁLCOOL DE AÇÚCAR

As frações de LCPS-1 derivadas da degradação controlada de Smith (açúcar/álcool de açúcar) foram posteriormente degradadas usando uma solução aquosa

de TFA 4 M a 100°C por 2h e o produto foi analisado usando cromatografia gasosa através do método de derivatização de trimetilsilil. As condições para GC foram as seguintes: cromatógrafo gás-líquido (HP6890; Agilent, Santa Clara, CA, EUA) equipado com coluna capilar J&W SE-52 (0,25 mm × 25 m, df = 0,3 µm; Agilent) a uma taxa de fluxo de 0,7 mL/min (He). No momento da injeção da amostra, a temperatura da coluna foi mantida por 30 min a 150°C, e então a temperatura foi aumentada até 200°C a uma taxa de 10°C/min. As temperaturas do injetor e do detector de ionização de chama foram ajustadas em 250°C.

DETERMINAÇÃO DO TIPO DE LIGAÇÃO DE GLICOSÍDEOS

As posições de ligação do açúcar foram determinadas através da análise dos acetatos de alditol parcialmente metilados (PMAAs). A análise de metilação foi realizada de acordo com um método descrito anteriormente usando hidróxido de sódio em pó e iodeto de metila. A quantidade de PMAA obtida foi medida via GC (HP6890; Agilent) e GC-MS (JMS700v; JEOL, Akishima, Tóquio, Japão).

MEDIÇÃO LC/Q-TOF-MS

O espectro de massa do álcool de açúcar foi medido no modo de injeção em fluxo (FI) e no modo LC/MS usando LC/Q-TOF-MS (QSTAR Elite; Sciex, Framingham, MA, EUA) equipado com ionização por eletrospray. A FI foi realizada a 40°C usando HCOONH₄ 10 mM (pH 6,5)/CH₃CN (1/1) a uma vazão de 0,3 mL/min. As condições de HPLC para LC/MS foram as seguintes: foi usada uma coluna Unison UK-Amino (3,0 × 250 mm, 3 µm; Imtakt, Shimogyo-ku, Kyoto, Japão), a temperatura da coluna foi mantida a 50°C e a eluição foi realizada a uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min usando HCOONH₄ 10 mM (pH 6,5)/CH₃CN (75/25).

ESPECTROSCOPIA DE NMR

Os espectros de 1D ¹H e ¹³C e 2D COSY, TOCSY, HSQC, HMBC e híbrido HSQC-TOCSY foram medidos em 99,8% D₂O a 30°C ou 60°C usando espectrômetros de NMR (ECA com gradiente de campo magnético H5XFG3; JEOL e espectrômetro NMR DD2 de 700 MHz com sonda fria aprimorada de ressonância tripla ¹³C, VT700NB). 3 Trimetilsililpropanato-2,2,2,3-d₄ (δHO,δC-1.6) foi usado como material de referência. Os espectros foram processados utilizando os softwares padrão Delta 5.05, JEOL e VnmrJ 4.2 (Agilent), respectivamente, equipados com cada máquina.

LCPS-1 ou o oligossacarídeo derivado da degradação de LCPS-1 foi dissolvido em D₂O e colocado em um tubo NMR de 5 mm ou em um microtubo simétrico (BMS-005 V; Sigemi Co. Ltd., Hachioji, Tóquio, Japão). Experimentos 2D TOCSY e híbrido HSQC-TOCSY foram realizados com tempos de mistura de 150 ms. O experimento HSQC foi otimizado para J = 160 Hz (para correlações ¹H-¹³C diretamente ligadas), e o experimento HMBC foi otimizado para constantes de acoplamento de 4 ou 8 Hz (para correlações ¹H-¹³C de longo alcance). Para o experimento HSQC, foi realizado o desacoplamento no lado de ¹³C NMR.

O experimento sem desacoplamento no lado da ¹³C NMR também foi realizado para obter informações sobre as ligações α- e β- das cadeias de açúcar. Outros parâmetros foram empregados de acordo com os valores recomendados pelo fabricante. O estudo 'Structural determination of the cell wall polysaccharide LCPS-1 in *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota YIT 9029' ou 'Determinação estrutural do polissacarídeo LCPS-1 da parede celular no *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota YIT 9029' foi publicado no *Carbohydrate Research* 521 (2022) 108670 e pode ser acessado na íntegra em DOI: 10.1016/j.carres.2022.108670. •



PSICOTERAPIA AUXILIA AS

POR MEIO DE UM TRABALHO LÚDICO É POSSÍVEL COLABORAR PARA A RESOLUÇÃO DO SOFRIMENTO PSÍQUICO INFANTOJUVENIL

*Elessandra Asevedo
Especial para Super Saudável*

O psicólogo Jean Piaget, um dos mais influentes do século 20, sugeria que as crianças não são simplesmente versões menos desenvolvidas de adultos, mas seres que pensam e percebem o mundo de maneira qualitativamente diferente. Da mesma forma, a psicoterapia infantil não é a mesma aplicada para os adultos, pois foca na mente e no comportamento das crianças desde o nascimento até a adolescência. Além disso, utiliza técnicas diferenciadas para entender melhor o desenvolvimento mental, emocional e social das crianças, que ainda não se expressam verbalmente de forma tão clara. O foco do atendimento, que deve ser realizado por psicólogos ou psiquiatras especializados, é ajudar a criança e o adolescente a superar dificuldades emocionais que se contrapõem ao seu desenvolvimento natural.

Embora não exista uma regra de idade mínima para a psicoterapia, a criança a partir dos 2 anos já tem condições de se beneficiar. O protocolo de atendimento começa com uma anamnese feita na entrevista com os pais ou responsáveis com objetivo de detalhar a história de vida da família. Além disso, é importante apurar se houve planejamento da gestação, como foi o surgimento do filho no contexto familiar, as reações do pai, da mãe e da família ao saber da novidade, os impactos que a criança trouxe para aquela família



TAÍS CHIODELI



DEBORAH PATAH ROZ

e a reação que provocou nos irmãos. Depois desse detalhamento parte-se para o relacionamento que a criança tem com a família e a escola, para explorar desde quando está havendo alguma alteração de comportamento. “A partir daí, o profissional informa se é o momento de começar a intervenção com a psicoterapia ou se é necessário ter um tempo maior de observação”, ensina a psicóloga Cassandra Pereira França, professora titular do Departamento de Psicologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Na maioria das vezes, a procura por um psicoterapeuta parte dos pais ou responsáveis. Em geral, isso ocorre quando a criança ou o adolescente apresentam dificuldades que não conseguem mais contornar sem ajuda profissional, tanto em casa quanto na escola. Professores também devem observar o relacionamento com os colegas e atitudes incomuns, como falta de adaptação, estigmatização dos amigos e isolamento social. Em casos menos comuns, o pediatra faz o encaminhamento após os pais se queixarem de alteração no desenvolvimento. Para a psicóloga Cassandra Pereira França, é um privilégio fazer psicoterapia quando criança, ainda mais levando em consideração que a primeira infância é cheia de desafios à compreensão do mundo, fa-

zendo com que as crianças pensem demais e tenham questões metafísicas muito profundas – como ‘de onde viemos’, ‘para onde vamos’ e ‘porque os homens matam’. “Esses são questionamentos que trazem muita angústia. No entanto, por meio da assistência terapêutica é possível ajudar a criança a elaborar os fatos que observa na vida, o que vai trazer um grande alívio ao psiquismo e ajudar no processo educacional”, assegura.

Como a criança não tem discernimento para expressar o que sente, os profissionais utilizam recursos lúdicos para observar o comportamento e trabalhar dificuldades mais evidentes. As sessões envolvem jogos, brinquedos, desenhos, livros, filmes, lápis de cor e outros materiais que possibilitam variadas criações. De acordo com a psicóloga Taís Chiodeli, pesquisadora na área de Psicologia do Desenvolvimento e professora assistente do Departamento de Psicologia da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), esses recursos têm o objetivo de tornar a terapia prazerosa e criar vínculo com a criança. As ferramentas também permitem ao profissional avaliar e

CRIANÇAS

observar o pensamento e as dificuldades do paciente, além de controlar questões do ambiente. Essas estratégias são usadas para que o profissional possa encontrar respostas por meio do lúdico, para observar ou intervir. “Por exemplo, com uma criança pouco tolerante à frustração ao perder, trabalhamos com brincadeiras de competição para ensiná-la a lidar com essas situações, ou com jogos colaborativos para que entenda sobre a importância de construir com os pares”, pontua.

HABILIDADES

A psicoterapia demanda habilidades específicas, pois é preciso conhecer o universo infantil, saber falar sobre personagens, filmes e jogos com os quais estão acostumadas, assim como estar aberto para aprender sobre os assuntos que permeiam o dia a dia infantil. Caso o psicólogo identifique a necessidade, os pais ou responsáveis também poderão ser encaminhados para um trabalho de orientação ou análise. “As crianças têm uma habilidade enorme e afinidade com a análise e a psicoterapia, e conseguem expressar emoções e pensamentos com facilidade”, ressalta a psicóloga Cassandra Pereira França.

SAÚDE MENTAL COMO FOCO

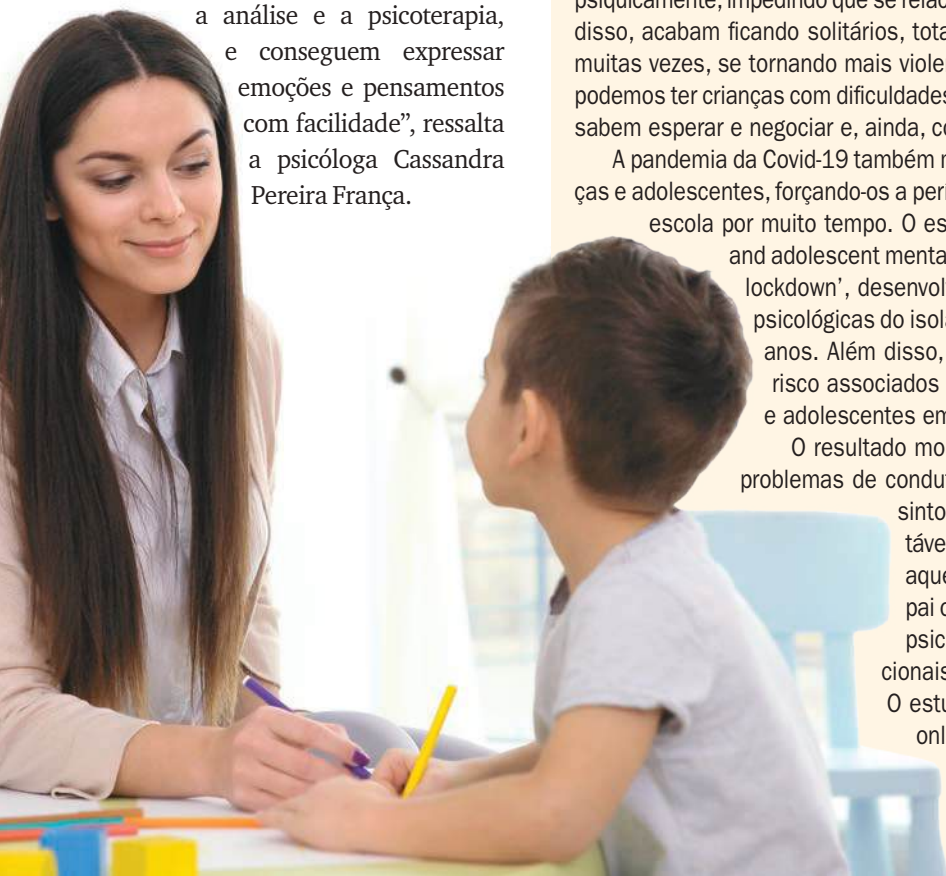
A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou, em 2022, sua maior revisão mundial sobre saúde mental desde a virada do século 20. O trabalho mostrou que, em 2019, quase 1 bilhão de pessoas – incluindo 14% dos adolescentes do mundo – viviam com um transtorno mental. Diante desses dados, a preocupação com a saúde mental na infância e adolescência vem aumentando. Para a psicóloga Deborah Patah Roz, diretora do Serviço de Psicologia do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), atualmente os pais mostram-se titubeantes diante do exercício responsável de educar os filhos, impor limites e ser claros com a linguagem sobre o que a criança pode fazer ou não. Junto com a indecisão, os filhos se deparam com pais sem muito tempo e disponibilidade, terceirizando um papel que faziam regularmente no passado.

“Muita criança que é apenas agitada e não tem um contorno externo para se organizar internamente está tendo diagnóstico de transtornos de forma exagerada, por exemplo, o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Dessa forma, acabam sendo medicadas e camuflando o verdadeiro problema”, alerta. No entanto, o psicólogo tem instrumentos para fazer uma leitura da dinâmica familiar e do contexto no qual se formou o sintoma de agitação, intervindo por meio da psicoterapia com a criança, desenvolvendo um trabalho com os pais e, quando necessário, com a escola. A psicóloga Taís Chiodelli acrescenta que os pais vivem ‘bombardeados’ com muita informação e têm dificuldade de selecionar o que fazer. Por esse motivo, muitas vezes chegam no consultório com uma hipótese diagnóstica que nem sempre faz sentido. Portanto, é fundamental entender a família, os valores, o contexto e o repertório dessa criança ou adolescente.

De acordo com a psicóloga Taís Chiodelli, a saúde mental de crianças e adolescentes, atualmente, também tem relação com as redes sociais e o uso excessivo de telas. Assim, o estímulo que recebem no dia a dia afeta a maneira de se estruturarem psicologicamente, impedindo que se relacionem socialmente com outras pessoas. Por causa disso, acabam ficando solitários, totalmente influenciáveis, criando vícios em jogos e, muitas vezes, se tornando mais violentos. “Como resultado do uso excessivo de telas podemos ter crianças com dificuldades de socialização, de empatia com o outro, que não sabem esperar e negociar e, ainda, com problemas em lidar com a frustração”, alerta.

A pandemia da Covid-19 também mudou significativamente a saúde mental de crianças e adolescentes, forçando-os a períodos prolongados de isolamento social e longe da escola por muito tempo. O estudo ‘Examining changes in parent-reported child and adolescent mental health throughout the UK’s first Covid-19 national lockdown’, desenvolvido no Reino Unido, analisou as consequências psicológicas do isolamento para crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos. Além disso, os pesquisadores avaliaram como os fatores de risco associados e como as trajetórias podem variar para crianças e adolescentes em diferentes circunstâncias.

O resultado mostrou que os níveis gerais de hiperatividade e os problemas de conduta aumentaram ao longo do tempo, enquanto os sintomas emocionais permaneceram relativamente estáveis. Embora as trajetórias de saúde mental variem, aqueles que apresentaram sintomas elevados tinham pai ou responsável com níveis mais altos de sofrimento psicológico, eram portadores de necessidades educacionais especiais e distúrbios do neurodesenvolvimento. O estudo completo está disponível em <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpp.13490>. •



CT/ACADEMIA DE BEISEBOL

CENTRO DE TREINAMENTO DA YAKULT INAUGURADO EM 1999 É O MAIOR ESTÁDIO DE BEISEBOL DA AMÉRICA LATINA

Adenilde Bringel

O **Centro** de Treinamento/Academia de Beisebol da Yakult, instalado na cidade de Ibiúna, no interior de São Paulo, foi inaugurado em 1999 para ser um local de estímulo à prática do esporte. No ano seguinte, a multinacional firmou parceria com a Confederação Brasileira de Beisebol e Softbol (CBBS), que passou a ser responsável pela coordenação esportiva do local. Ao comemorar 25 anos, o CT/Academia apresenta números expressivos: cerca de 800 atletas já passaram pela Academia e aproximadamente 150 foram contratados para atuar fora do País. Destes, aproximadamente 80 atletas do beisebol saíram para atuar na Liga Independente no México, na Venezuela, República Dominicana e nos Estados Unidos, países onde o beisebol é um esporte altamente competitivo. Além disso, 60 atletas de softbol foram jogar no Japão, na Alemanha, Itália e França em colégios, universidades, liga profissional, semiprofissional e liga industrial/independente.

O CT/Academia possui 226 mil m² de área total com três campos oficiais, salas de musculação, de fisioterapia e de treinamentos, além de quadra poliesportiva. Considerado o melhor estádio de beisebol da América Latina, comporta 3 mil pessoas e tem estacionamento para mil carros. Tradicional apoiadora de beisebol no Japão, onde mantém o time profissional Tokyo Yakult Swallows – vencedor de cinco títulos da liga Nippon Professional



Cláudio Esteves

Baseball (NPB) –, o objetivo da Yakult com essa ação de responsabilidade social no Brasil é estimular o gosto pelo beisebol em crianças e jovens, além de incentivar os atletas para a consolidação da carreira neste esporte.

Para o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto, a parceria com a CBBS tem ajudado a proporcionar aos jovens praticantes do beisebol a oportunidade de gostarem ainda mais do esporte e se profissionalizarem. “O esporte é muito importante para a formação de crianças e jovens, e o fato de alguns dos atletas assinarem contratos com grandes times nos dá a certeza de que estamos colaborando realmente para que tenham uma carreira promissora”, reforça.

A Academia iniciou 2024 com 50 atletas (Acadêmicos), incluindo 18 novatos, representando os estados de São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Os jogadores passam por seletiva a cada início de ano para serem aceitos, pois o objetivo é o alto rendimento. Segundo o presidente da CBBS, Jorge Otsuka, este é um projeto muito importante para o beisebol brasileiro e a Yakult é a maior parceira da entidade. “No CT/Academia são treinados os melhores atletas de beisebol do Brasil, de 13 a 18 anos de idade, além de ser a sede dos treinamentos das sele-

ções nacionais da categoria de base até adulto”, informa o coordenador técnico da CBBS, Ricardo Iguchi. Em média, são realizados 35 campeonatos nacionais, estaduais e torneios por ano no complexo esportivo que, no decorrer dos anos, já recebeu vários eventos internacionais, assim como as seletivas para as seleções.

SOFTBOL

Além dos atletas do beisebol masculino, o softbol feminino também tem seu espaço garantido no CT/Academia da Yakult. Os times femininos utilizam a estrutura em campeonatos e para concentração da Seleção Brasileira em várias categorias, porque os treinos regulares são realizados em suas cidades de origem. Ao longo dos anos, vários campeonatos de softbol já foram realizados no CT da Yakult. Em 2024, houve treinamentos no CT da Seleção Adulta que disputou o Campeonato Sul-americano em Lima, no Peru; da Seleção Sub15 que disputou o Campeonato Sul-americano Sub15, na Argentina; e da Seleção Sub18 que disputou a Copa do Mundo de Softbol 2024 – Fase de Grupos, em São Paulo. No Brasil, anualmente são realizados dois campeonatos para as categorias Sub11, Sub13, Sub16, Sub19 e Sub23, além de três para o Adulto, totalizando 13 campeonatos oficiais.

CELEBRA 25 ANOS

CARREIRAS EM GRANDES TIMES DO EXTERIOR

O CT/Academia da Yakult também é reconhecido como um celeiro de novos talentos, atraindo a atenção de ‘olheiros’ de equipes da Major League Baseball (MLB) e de universidades japonesas e norte-americanas, entre outras ligas que vêm buscar os melhores atletas brasileiros. Como não tem uma liga profissional forte como a MLB, as atletas brasileiras de softball têm a oportunidade de jogar em times de faculdades e universidades nos Estados Unidos. O país, com mais de 50 instituições de ensino superior com times de softball feminino, dá oportunidade para as atletas estudarem e jogarem por até quatro anos.

Dentre os atletas de beisebol que assinaram contratos com times profissionais está Gabriel de Souza Barbosa, que começou a jogar com menos de oito anos. Aos 14, passou a treinar no CT, onde permaneceu de 2017 até julho de 2018, quando assinou um contrato de sete anos com o Colorado Rockies, da cidade de Denver, nos Estados Unidos. O contrato envolvia possível troca de time e dispensa a qualquer momento. Assim, quando completou cinco anos no Rockies, o New York Yankees o escolheu no *Rule 5* (evento anual que permite a troca de jogadores). Para o *pitcher* (arremessador) de 22 anos, a experiência de sair do interior de São Paulo e morar em diferentes países tem sido incrível. “O beisebol mudou a minha vida e tudo o que tenho devo a Deus, aos meus pais e ao esporte. Meu principal plano é me manter saudável para seguir jogando e competindo, ganhar dinheiro e tirar minha mãe do trabalho”, afirma. O jogador também serve a Seleção Brasileira de Beisebol sempre que possível, e já representou o Brasil em Jogos Pan-americanos, pré-mundiais e classificatórias para o World Baseball Classic (WBC) – principal torneio internacional de beisebol.

Aos 19 anos de idade, o arremessador João Gabriel Marostica joga pela Seleção Brasileira desde os 11 anos. O jogador, que começou a praticar o esporte com seis anos, entrou no CT/Academia em 2020 e saiu em 2023. O primeiro contrato profissional foi assinado em fevereiro de 2024 com o Tochigi Golden Braves, da liga profissional independente no Japão. “Apesar de ser um choque cultural muito forte, estou muito contente com as pessoas em minha volta e só tenho a agradecer de estar realizando um sonho de criança de jogar beisebol profissional. Sem o esporte eu não seria a mesma pessoa. O esporte me ensinou a ter disciplina dentro e fora de campo e saber que tudo acontece no tempo certo”, ressalta o atleta, que tem como foco jogar na Nippon Professional Baseball (NPB) e aprender ao máximo sobre o beisebol japonês.

Gabriela Mit começou a jogar softball aos 11 anos por intermédio de uma amiga da escola que era do Clube Nikkei, de Curitiba. “Eu era uma criança bem animada e, assim que fiz meu primeiro treino com o técnico Sensei Jânio, me apaixonei pelo esporte. O treino era onde gastava minha energia e esquecia do mundo”, relata. Em agosto de 2023, aos 19 anos, foi selecionada para jogar no time do Miami Dade College, nos Estados Unidos, onde também cursa a graduação em Computer Arts Animation – que termina em maio de 2025. A *catcher* (receptora), que já jogou nas seleções Sub 15 (2019) e Sub 19 (2021), ressalta que a competição fora do Brasil tem mais atletas e investimento, por isso, é um estímulo para treinar muito e buscar sempre melhorar. E, como consequência dos treinos e esforços, há muitos retornos positivos não só no jogo, mas também na vida. A jogadora conta que gosta de conhecer pessoas, aprender e sempre aprimorar no softball, pois o esporte lhe deu um futuro que nunca havia imaginado, permitiu conhecer as melhores amigas e muitas pessoas que admira, além de outros países. A atleta quer terminar os estudos e continuar jogando para representar o Brasil mais vezes no softball, aproveitar as oportunidades que o esporte oferece e criar boas memórias.

Um dos avôs de Beatrice Hitomi Nakae é um dos fundadores do Clube Central (que depois se uniu ao Glória), de Curitiba, e o outro fez parte da diretoria do Clube Pinheiros. Assim, a atleta começou a jogar softball com cinco anos por influência da família. Depois de cursar faculdade de Engenharia Civil no Brasil, em agosto de 2023 a *center field* (jardineira central) de 26 anos resolveu mudar para Big Spring, no Texas, para jogar pelo Howard Junior College. “Tem sido muito bom jogar nos Estados Unidos, principalmente pelo volume de jogos e pela qualidade das instalações esportivas. Jogamos muito e treinamos todos os dias, o que faz muita diferença na nossa técnica e experiência de jogo”, ressalta. Além disso, Beatrice Hitomi destaca a experiência de morar fora, se acostumar com cultura e idioma diferentes, conhecer pessoas e ter uma nova experiência de vida. O objetivo da jogadora – que é atleta do Central Glória no Brasil – é terminar o *college* em 2025 e fazer parte da Seleção Brasileira que vai disputar o Pan-americano de Softbol em Montería, na Colômbia, valendo vaga para o Pan de 2027 e com o foco na classificação para as Olimpíadas de 2028. Beatrice Hitomi Nakae considera o esporte importantíssimo para seu desenvolvimento como pessoa, pois ensina valores como disciplina, responsabilidade e preparo emocional. •



Fotos: Arquivo pessoal

DA ESQ.: GABRIEL DE SOUZA BARBOSA, GABRIELA MIT, BEATRICE HITOMI NAKAE E JOÃO GABRIEL MAROSTICA

MANTENEDORA DA JAPAN HOUSE

A YAKULT PASSA A INTEGRAR A REDE DE EMPRESAS MANTENEDORAS DA JHSP, INICIATIVA INTERNACIONAL QUE VISA AMPLIAR O CONHECIMENTO A RESPEITO DO JAPÃO

Adenilde Bringel

Desde 1º de julho, a Yakult do Brasil passou a ser mantenedora da Japan House São Paulo (JHSP) na categoria prata. Com a formalização do apoio institucional, a Yakult se une a outras empresas que apoiam a entidade com objetivo de difundir a cultura japonesa da atualidade. Ao fazer parte do Programa de Mantenedores prata da JHSP, a multinacional poderá participar de projetos e eventos especiais organizados pela entidade. Além disso, a logomarca da empresa ficará visível nos painéis internos e no painel permanente instalado na sede da organização na avenida Paulista. A fachada da JHSP tem mais de 36 metros de largura, 11 metros de altura e seis toneladas de madeira Hinoki – vindas diretamente do Japão.

Tradicional apoiadora de eventos



FACHADA DA JHSP TEM SEIS TONELADAS DE MADEIRA HINOKI, VINDAS DIRETAMENTE DO JAPÃO

da comunidade japonesa no Brasil – a exemplo do Festival do Japão, que ocorre anualmente em São Paulo –, a Yakult iniciou a comercialização do tradicional leite fermentado no País em 1968, com a instalação da segunda fábrica a ser inaugurada fora do Japão, a primeira fora da Ásia. Com sede em Tóquio, a multinacional está presente em mais de 40 países e regiões ao redor do mundo. “Estamos felizes de fazer parte dessa rede de mantenedores da Japan House São Paulo e, assim, ajudar a divulgar informações sobre a cultura, a tradição e as novidades vindas do Japão”, afirma o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto.

A Japan House São Paulo, instalada na cidade de São Paulo em 2017, celebra o Japão a partir de exposições, palestras, workshops e diversas outras atividades

que envolvem artes visuais, turismo, esporte, gastronomia, literatura e os negócios daquele país. O espaço registra mais de 3 milhões de visitantes, desde a sua abertura, e abriga café, lojas, restaurante, salas de seminários e uma biblioteca composta por mais de 2 mil livros selecionados pelo curador Yoshitaka Haba, disponíveis para consultas no próprio ambiente. Além disso, possui um bicicletário para o período de visita à instituição, destinado para bicicletas convencionais, e um programa de acessibilidade com recursos digitais, táteis e sensoriais para acesso aos conteúdos – que recebeu o Selo de Acessibilidade Arquitetônica concedido pela Prefeitura de São Paulo. A JHSP tem duas instituições-irmãs localizadas em Londres, na Inglaterra, e em Los Angeles, nos Estados Unidos. •

Rogério Cassimiro

QUER RECEBER A REVISTA?

Os médicos que desejarem receber a revista Super Saudável devem enviar todos os dados pessoais, CRM e especialidade para o e-mail cacy@yakult.com.br.

Para os que já recebem, é importante manter o cadastro com os dados atualizados. Todas as edições estão disponíveis nos sites www.yakult.com.br e www.revistasupersaudavel.com.br.

Os interessados em obter telefones e endereços dos profissionais entrevistados devem entrar em contato pelo telefone 0800 013 12 60.

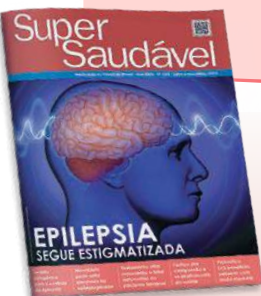
CARTAS PARA A REDAÇÃO

A equipe da Super Saudável quer saber a sua opinião sobre a publicação, assim como receber sugestões e comentários.

Escreva para: **Rua José Versolato, 111 – Cj 1024 – Bloco B Centro – São Bernardo do Campo – SP – CEP 09750-730**

Mande e-mail para: adbringel@companhiadeimprensa.com.br

Ligue para: **(11) 4432-4000**



100%
suco de maçã
sem adição de açúcares*
e conservantes

SUCO DE
MAÇÃ

Yakult

100% SUCO

sem adição de açúcares
sem conservantes



200ml
SUCO DE MAÇÃ

SEM ADIÇÃO DE AÇÚCARES. CONTÉM AÇÚCARES PRÓPRIOS DOS INGREDIENTES.
ESTE NÃO É UM ALIMENTO BAIXO OU REDUZIDO EM VALOR ENERGÉTICO.

Testado
e Aprovado

www.proteste.org.br/selos
Teste: Dezembro de 2023
Licença nº PT.2024.03.TA0043

proteste



*Contém açúcares próprios dos ingredientes.
Este não é um alimento baixo ou reduzido em valor energético.

Saúde Global em Harmonia

Yakult

Yakult

International Symposia

Beneficial Microbes

March 27th and 28th, 2025

SÃO PAULO - BRAZIL

Fundamental Science and Innovative Applications

Evento que reunirá especialistas nacionais e internacionais para compartilhar insights das mais recentes descobertas sobre a ciência dos probióticos, abrangendo aspectos de produção e aplicação em alimentos, ração animal, agricultura e medicina.

yakultsymposiumbrazil.com.br

Simpósio totalmente em inglês, sem tradução simultânea.



WYNDHAM[®]

São Paulo Ibirapuera
Convention Plaza

