

# Super Saudável



Publicação da Yakult do Brasil - Ano XXV - Nº 108 - outubro a dezembro/2025



Distribuição gratuita/comercialização proibida

## ○ DESAFIO DOS ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Microbiota pode interferir na metabolização de medicamentos

Ossos, tendões, cartilagens e ligamentos também podem ser doados

Perdoar reduz o estresse, a ansiedade e a pressão arterial e promove o bem-estar

Yakult Pêssego é a primeira versão do leite fermentado com sabor de fruta do País

# 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, e pode contribuir com a saúde do trato gastrointestinal.

INSPIRA



**Leite Fermentado Yakult & Yakult Pêssego**, feito para toda a família.

**Novo!**



**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.



Yakult. Ciência para viver bem.

Saúde Global em Harmonia  
**Yakult**

## CARTA DO EDITOR

**A** vida é repleta de desafios e um deles pode começar logo ao nascimento, quando os bebês são diagnosticados com um dos erros inatos da imunidade. Embora sejam raras individualmente, como grupo essas doenças representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente na infância. Outro desafio pode estar relacionado às interações entre alguns medicamentos, a exemplo de metformina, com as bactérias que formam o complexo ecossistema intestinal. Além disso, uma parte da população global convive com episódios de pesadelos que comprometem a qualidade de vida, como o Transtorno de Personalidade Borderline e os distúrbios alimentares. No entanto, os cientistas buscam respostas a esses e outros desafios, por exemplo, criando ferramentas que permitem melhorar a condição de pessoas que sofreram traumas em nervos ou convivem com o excesso de peso. Ao enfrentar as doenças, além de ter a ajuda profissional qualificada é fundamental buscar resiliência e equilíbrio. E se o desafio for um desafeto ou uma mágoa muito forte, o caminho mais sensato para obter a paz é o do perdão. Boa leitura!

Adenilde Bringel

## EXPEDIENTE

A revista Super Saudável é uma publicação da Yakult SA Indústria e Comércio dirigida a profissionais da área da saúde 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/PeopleImages.com

**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

4

Os erros inatos da imunidade (EII) formam um grupo complexo e heterogêneo de doenças congênitas que afetam o funcionamento do sistema imunológico, predispondo a uma maior chance de desenvolver infecções recorrentes, doenças alérgicas graves, inflamações, doenças autoimunes e doenças malignas

Depositphotos/ramirezom



## 10 PROBIÓTICOS &amp; MICROBIOTA

As bactérias que compõem a microbiota intestinal podem ter uma estreita relação com a maneira como os medicamentos são metabolizados no organismo

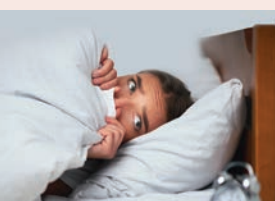


Depositphotos/Sergilinn

## 24 ARTIGO CIENTÍFICO

Um estudo exploratório com o leite fermentado contendo o probiótico *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota mostrou benefícios no peso de idosos institucionalizados no Japão

## 14 MEDICINA



Depositphotos/Milkos

Pesadelos são sonhos perturbadores e vívidos que geralmente ocorrem na fase REM do ciclo do sono, caracterizada por atividade cerebral intensa

## 29 PESQUISA

Conduto neuroprotetor por impressão (3D) composto por biopolímeros e hidrogel conecta as extremidades do nervo lesionado por traumas, cortes ou compressões

## 16 TECNOLOGIA

Doação de ossos, tendões, cartilagens e ligamentos são fundamentais para possibilitar procedimentos reconstrutivos desses tecidos do corpo

## 30 VIDA SAUDÁVEL

Perdoar reduz o estresse crônico, a ansiedade e a pressão arterial, melhora o sono e promove o bem-estar



Depositphotos/olly18

## 18 ENTREVISTA

O professor doutor **Gilles Landman**, do Departamento de Patologia da EPM-Unifesp, explica como funcionam e qual é a importância dos biobancos



Ilton Barbosa

## 32 DESTAQUE

Yakult Pêssego, lançado em setembro no Brasil, é a primeira versão do Leite Fermentado Yakult com sabor de fruta do País



## 22 SAÚDE



Depositphotos/kavignm99

O Transtorno de Personalidade Borderline se manifesta por uma instabilidade marcante nas emoções e pode ter associação com alguns distúrbios alimentares

## 34 ENTRETENIMENTO

Uma rota repleta de praias

# OS ERROS INATOS DA IMUNIDADE

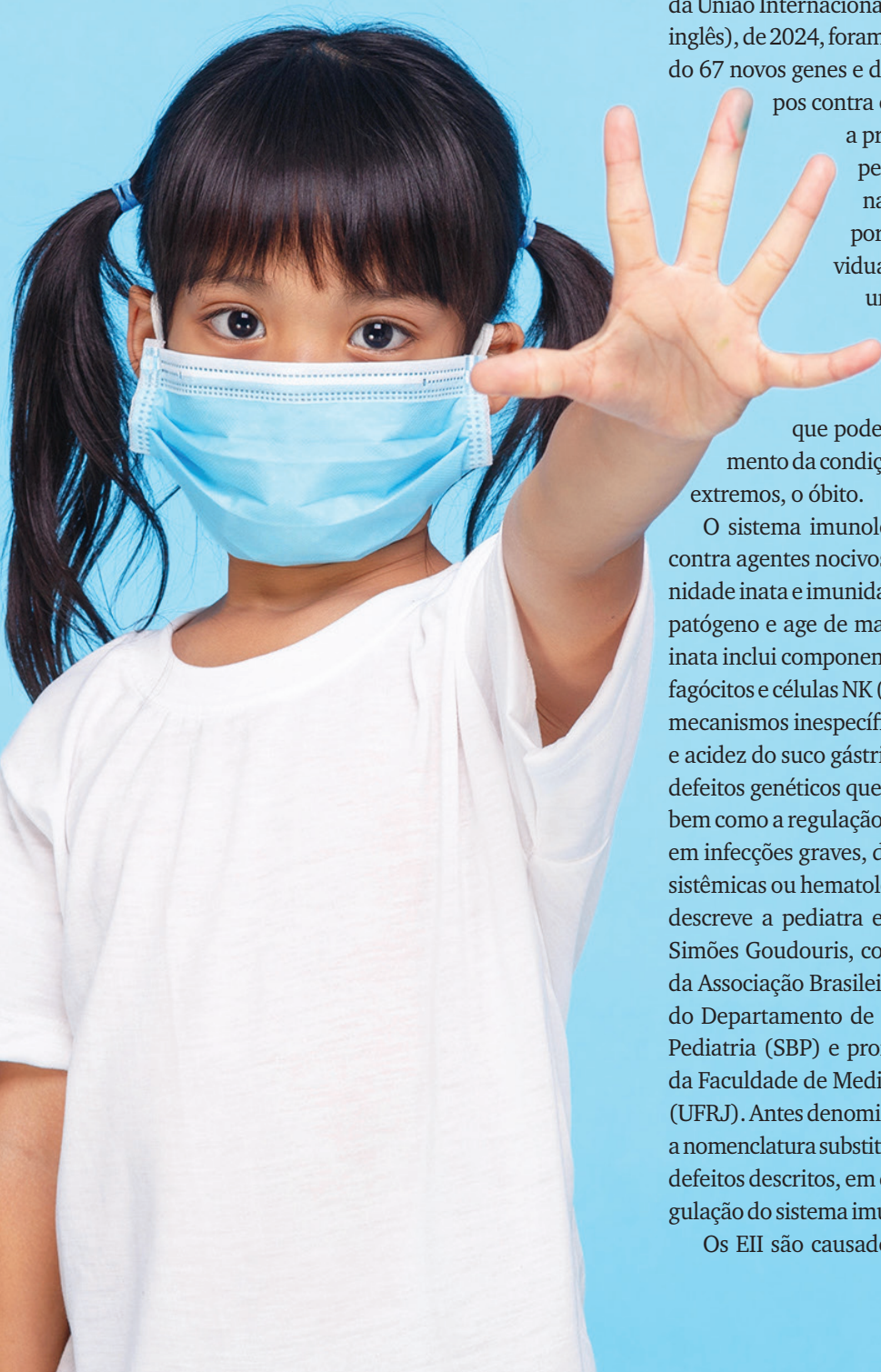
ATRASOS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTOS INADEQUADOS E SUBNOTIFICAÇÕES IMPACTAM A SAÚDE DE INDIVÍDUOS COM DEFEITOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Fernanda Ortiz  
Especial para Super Saudável

**O**s erros inatos da imunidade (EII) formam um grupo complexo e heterogêneo de doenças congênitas que afetam o funcionamento do sistema imunológico, predispondo a uma maior chance de desenvolver infecções recorrentes, doenças alérgicas graves, inflamações, doenças autoimunes e doenças malignas. De acordo com a última revisão do Comitê de Erros Inatos de Imunidade da União Internacional de Sociedades Imunológicas (IUIS, na sigla em inglês), de 2024, foram classificados 559 defeitos de imunidade, incluindo 67 novos genes e duas novas fenocópias com formação de anticorpos contra componentes do sistema imune que mimetizam a própria deficiência. Com incidência variável a depender da doença, estima-se que 1:450 a 1:200 mil nascidos vivos em todo o mundo sejam acometidos por uma dessas condições. Embora sejam raras individualmente, como grupo essas doenças representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade, particularmente na infância. Entidades especializadas destacam que entre 70% e 90% dos pacientes permanecem sem diagnóstico, o que pode resultar em tratamentos inadequados, agravamento da condição de saúde, complicações adicionais e, em casos extremos, o óbito.

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo contra agentes nocivos. Para exercer tal função, é composto pela imunidade inata e imunidade adaptativa ou adquirida, que reconhece cada patógeno e age de maneira específica para combatê-lo. A imunidade inata inclui componentes como as proteínas do sistema complemento, fagócitos e células NK (*natural killer*). As barreiras físicas e químicas são mecanismos inespecíficos e importantes para a defesa, como lágrimas e acidez do suco gástrico. “A falha neste sistema pode ser resultado de defeitos genéticos que comprometem a imunidade inata e adaptativa, bem como a regulação imunológica. Quando ocorrem, podem resultar em infecções graves, doenças autoimunes, doenças autoinflamatórias sistêmicas ou hematológicas, alergias graves e alguns tipos de câncer”, descreve a pediatra especialista em Alergia e Imunologia Ekaterini Simões Goudouris, coordenadora do Departamento Científico de EII da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), presidente do Departamento de Imunologia Clínica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e professora doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Antes denominado imunodeficiência primária, este grupo teve a nomenclatura substituída para EII por causa do aumento do número de defeitos descritos, em que há mais manifestações relacionadas à desregulação do sistema imunológico do que propriamente à sua deficiência.

Os EII são causados por mutações da linhagem germinativa que



# DESAFIAM A MEDICINA



EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS

resultam em perda de expressão, assim como perda ou ganho de função de proteínas codificadas, afetando o desenvolvimento ou a função do sistema imunológico. A herança genética nos EII pode ser dominante ou recessiva, autossômica ou ligada ao cromossomo X e, ainda, com penetrância completa ou incompleta, resultando em diferentes fenótipos clínicos. “Além disso, os EII podem ocorrer mesmo sem história familiar por mutações durante o desenvolvimento embrionário ou por fatores ambientais, que acabam por interagir com as mutações genéticas e desencadear a manifestação dos sintomas, especialmente em ocorrências tardias”, explica o pediatra, alergista e imunologista Persio Roxo-Junior, professor associado e chefe da Divisão de Imunologia e Alergia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). O mesmo defeito genético pode se manifestar de maneiras distintas em cada indivíduo, ou seja, com diferentes graus de severidade e idade de início com diferente gravidade.

De acordo com a pediatra, alergista e imunologista Anete Sevciovic Grumach, professora livre docente do Departamento de Imunologia Clínica e especialista do Centro de Referência para Doenças Raras



PERSIO ROXO-JUNIOR

do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), o estudo dos EII tem proporcionado avanços na prática da medicina molecular de precisão e na identificação de novos fenótipos. “Esse cenário contribui para uma maior compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e imunológicos dessas doenças, melhorando o manejo dos pacientes e de suas famílias”, avalia.

Segundo o Comitê de Erros Inatos de Imunidade da IUIS, a classificação genotípica dos EII tem 10 grupos distintos: imunodeficiências combinadas; imuno-



ANETE SEVCIOVIC GRUMACH

deficiências combinadas com características sindrômicas; deficiências predominantemente de anticorpos; doenças de desregulação imune; defeitos congênitos de fagócitos; defeitos na imunidade intrínseca e inata; doenças autoinflamatórias; deficiências do complemento; falência da medula óssea e fenocópias de erros inatos de imunidade. A imunologista Anete Sevciovic Grumach comenta que o número de distúrbios descobertos vem crescendo a uma taxa sem precedentes todos os anos, incluindo defeitos genéticos raros e comuns.

## SINAIS DE ALERTA

Devido à subnotificação, à complexidade dos casos e ao baixo acesso ao diagnóstico, o número real de indivíduos com EII é desconhecido pelas principais entidades de Pediatria e Imunologia. Para auxiliar o reconhecimento precoce, recentemente a ASBAI atualizou e agrupou a lista com os sinais de alerta para essas condições – antes dividida entre crianças e adultos.

“Com foco nas manifestações clínicas mais comuns e relevantes para diferentes perfis de pacientes, os novos critérios refletem o avanço no entendimento dos EII e reconhecem que essas doenças não são

exclusivas da infância”, observa a pediatra Ekaterini Simões Goudouris. Os sinais de alerta incluem história familiar de EII ou consanguinidade; infecções frequentes prolongadas ou causadas por microrganismos incomuns; diarreia crônica de início precoce; quadros alérgicos graves; reações adversas incomuns a vacinas atenuadas; características sindrômicas associadas; déficit de crescimento; febre recorrente ou persistente sem causa definida; manifestações precoces ou múltiplas de autoimunidade, como citopenias ou endocrinopatias; e casos de câncer precoce, incomum ou recorrente.

Fotos: Arquivo pessoal

Depositphotos/framirezom

# Manifestações incluem infecções do



Existem vários tipos de doenças associadas aos erros inatos da imunidade com prevalência, sintomatologia e tratamentos específicos. A mais comum é a deficiência seletiva de imunoglobulina do tipo IgA – incidência de 1-450 a 1-1000 (a depender da região). “Trata-se de um distúrbio em que o corpo não produz quantidade suficiente (ou simplesmente não produz) da IgA, enquanto os níveis de outras imunoglobulinas (como IgG e IgM) permanecem normais”, explica a imunologista Anete Sevciovic Grumach. Apesar de muitos pacientes serem assintomáticos, outros podem apresentar alergia de difícil controle, infecções do aparelho respiratório, como sinusites e otites, ou doenças autoimunes. A especialista destaca que não há tratamento específico para deficiência de IgA, mas sim para doenças associadas, a exemplo de asma, rinite e alergia alimentar, entre outras. Os pacientes, entretanto, devem ser acompanhados, pois podem apresentar outras alterações no seguimento. Em conjunto com a deficiência de IgA, as hipogamaglobulinemias geneticamente determinadas, como a imunodeficiência comum variável e a agamaglobulinemia congênita, constituem 60% dos EII.

Entre as manifestações mais graves dos EII destaca-se a síndrome da imunodeficiência combinada grave (SCID) – também conhecida como ‘doença do bebê bolha’. Essa condição genética rara compromete gravemente o sistema imunológico. Com incidência entre 1:50.000 a 1:100.000 nascimentos, a enfermidade torna os bebês na primeiríssima infância extremamente vulneráveis a infecções graves e potencialmente fatais. “Nesta condição, o corpo tem poucos ou

## DIAGNÓSTICO PRECOCE PODE SALVAR VIDAS

As estimativas indicam que 70% a 90% dos pacientes com EII, de todas as faixas etárias, não possuem diagnóstico para doenças associadas, mesmo em países que possuem programas avançados de triagem e manejo. Além disso, no Brasil há problemas de subnotificação, pois não existe um registro nacional unificado que contabilize o número exato de casos confirmados. Esse é um fator preocupante, uma vez que o impacto no sistema imunológico faz com que o paciente fique vulnerável a situações graves e recorrentes de saúde, que podem estar associadas à predisposição de certos tipos de câncer e doenças autoimunes, entre outras.

O atraso no diagnóstico pode ocorrer por vários fatores, que incluem falta de conhecimento do paciente e de alguns profissionais da saúde sobre essas condições, variabilidade dos sintomas, semelhança com outras doenças comuns, dificuldade em identificar sinais de alerta e falta de acesso a testes

diagnósticos mais complexos. Recentemente, referências ao atraso no diagnóstico foram relatadas em um estudo descritivo e retrospectivo conduzido por pesquisadores da FMRP-USP, coordenado pelo professor Persio Roxo-Junior.

A pesquisa avaliou dados coletados de pacientes com imunodeficiência comum variável acompanhados na Divisão de Imunologia e Alergia do Departamento de Pediatria da Instituição, entre 2000 e 2023. “Ao analisar os dados, verificamos que a idade média de início dos sintomas foi de oito anos, enquanto a idade do diagnóstico para essa condição era aos 19 anos, representando um atraso diagnóstico de 11 anos. Esses dados foram semelhantes aos de outros achados da literatura, que descrevem que a identificação dos EII demora em média de 7 a 9 anos para ser realizada”, descreve o imunologista Persio Roxo-Junior. Embora a identificação dos EII tenha melhorado na última década,

muitos pacientes ainda esbarram na falta de conhecimento da doença ou de exames direcionados antes de receberem diagnóstico e tratamento correto para a doença de base.

A médica pediatra e imunologista Adriana Gut Lopes Riccetto, professora livre docente de Alergia e Imunologia Pediátrica e chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), afirma a importância de a condução da investigação laboratorial ser direcionada a partir de uma triagem imunológica inicial, considerando o histórico familiar e a presença de sinais de alerta. “Alguns exames laboratoriais disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) podem ser um indicativo importante de EII”, resume. Entre os exemplos estão hemograma completo, que avalia a contagem de células sanguíneas; dosagem de imunoglobulinas para medir os níveis de anticorpos no sangue (IgG, IgA, IgM); e

# aparelho respiratório

nenhum linfócito funcional, tornando o sistema imunológico incapaz de proteger o organismo contra vírus, bactérias e fungos. O diagnóstico é uma corrida contra o tempo pois, caso não seja realizado nos primeiros meses de vida, 98% das crianças com a doença morrem antes de completar dois anos de idade”, alerta a pediatra Ekaterini Simões Goudouris. O único tratamento curativo conhecido é o transplante de medula óssea, cuja taxa de sucesso é alta, especialmente quando o transplante é realizado em bebês com menos de 3,5 meses de idade.

Além disso, os EII podem cursar com manifestações hematológicas associadas aos defeitos no número e nas funções de diferentes linhagens celulares. Um exemplo é o defeito congênito funcional grave, que acomete os fagócitos e se manifesta como doença granulomatosa crônica. Em outras situações, há autoimunidade associada. “Em relação às manifestações

autoimunes, as mais frequentes ocorrem quando o sistema imune ataca erroneamente as células sanguíneas saudáveis levando à redução dos níveis de glóbulos vermelhos, plaquetas ou glóbulos brancos. Como consequência, pode ocasionar o desenvolvimento de citopenias (anemia, trombocitopenia e neutropenia) por desregulação do sistema imune adaptativo T e B”, descreve a pediatra Ekaterini Simões Goudouris. Outras manifestações de erros inatos da imunidade estão fortemente associadas a tipos específicos de câncer, como linfomas e leucemias, devido à falha na vigilância imunológica contra células cancerosas. Já as apresentações gastrointestinais podem variar amplamente mas, frequentemente, incluem diarreia crônica, infecções gastrointestinais recorrentes e doenças inflamatórias intestinais (DII). Em alguns casos podem surgir doenças autoimunes do trato gastrointestinal e até mesmo malignidades.

## EII EM ADULTOS

Ainda que as manifestações decorrentes de EII ocorram majoritariamente na infância, esses defeitos podem surgir na adolescência ou na idade adulta (30%). Para a imunologista Anete Sevciovic Grumach, isso ocorre devido a diversos fatores genéticos e ambientais. Entre os exemplos estão a expressão tardia da mutação genética, em que os defeitos só se manifestam quando combinados com fatores ambientais, infecciosos ou hormonais ao longo da vida, e mutações somáticas adquiridas. Ademais, pode ocorrer por variabilidade clínica e genética, em que um mesmo EII pode se expressar de forma grave em uma criança e de maneira leve e tardia em um adulto, o que dificulta a suspeita diagnóstica. “Por outro lado, a grande probabilidade está nos diagnósticos prévios equivocados ou que sequer foram realizados. Nestes casos, não é incomum que um indivíduo tenha passado boa parte da vida com sintomas recorrentes e recebendo tratamento sem resposta efetiva”, analisa a médica.

eletroforese de proteínas, que identifica e quantifica diferentes frações proteicas. Em serviços especializados, mesmo no sistema SUS, pode-se realizar a imunofenotipagem de linfócitos, que avalia especificamente a quantidade dessas importantes células do sistema imunológico. A médica explica que exames de sequenciamento genético molecular (painéis de genes de interesse, exoma e genoma) são importantes para identificar mutações em genes associados aos EII. Entretanto, tais exames têm, em geral, um alto custo e nem sempre estão disponíveis pelo SUS, mesmo nos centros de referência em Imunologia Clínica.

### TESTE DO PEZINHO

A ampliação da detecção de doenças por meio do teste do pezinho na triagem neonatal é a solução para assegurar a triagem e o encaminhamento para diagnóstico rápido de parte dos erros inatos da imunidade. Realiza-

do a partir da coleta de sangue no calcanhar dos recém-nascidos, os exames podem identificar doenças metabólicas, genéticas e infecciosas. Para o caso dos EII, através da quantificação dos TRECs (*T-cell receptor excision circles*) e KRECs (*Kappa-deleting recombination excision circles*) é possível detectar 85 dos defeitos imunológicos inatos, principalmente as deficiências imunológicas combinadas graves e a agamaglobulinemia – condição que não produz anticorpos.

Em 2021, a Lei Federal 14.154 ampliou o teste do pezinho no Brasil. No entanto, a implantação está sendo feita de forma escalonada, dividida em cinco etapas. “A detecção dos erros inatos, incluindo o teste para SCID, faz parte da quarta fase. E a universalização não segue o mesmo cronograma em todo o País”, comenta a médica imunologista e pesquisadora Carolina Prando, diretora de Medicina Translacional do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe e coordenadora do



Arquivo pessoal

ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

serviço de Alergia e Imunologia do Hospital Pequeno Príncipe, no Paraná. Atualmente, apenas a cidade de São Paulo, o Distrito Federal e o Estado de Minas Gerais oferecem o serviço pelo sistema público de saúde.

# Tratamento individualizado



O tratamento dos EII geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo medicamentos para controlar infecções e terapias específicas, tanto para corrigir quanto para compensar as deficiências do sistema imunológico. A maioria dos pacientes que recebem tratamento precoce consegue levar uma vida saudável e ativa. De acordo com a imunologista Anete Sevcovic Grumach, as opções terapêuticas são indicadas de acordo com o tipo de EII, doença associada e necessidades individuais do paciente. “Os quadros infecciosos de repetição são os mais comuns nessa gama de doenças. Nestes casos, o tratamento pode ser complexo, exigindo o uso prolongado de antibióticos, frequentemente de amplo espectro, para prevenir ou

reduzir a frequência e a gravidade das infecções”, esclarece. Devido à maior suscetibilidade a agentes incomuns, um esforço maior deve ser feito para a identificação exata dos patógenos, ampliando a resposta positiva a essa terapêutica específica.

Além disso, a depender da manifestação podem ser prescritos fármacos para estimular a produção de glóbulos brancos; reposição de imunoglobulina por via intravenosa ou subcutânea e imunobiológicos específicos. “Com potencial curativo, o transplante de medula óssea ou de células-tronco é recomendado para alguns tipos de erros inatos da imunidade, especialmente aqueles que causam imunodeficiências graves e falhas na produção de células do sangue”, detalha a imunologista. Entre os exemplos estão as deficiências graves de anticorpos, as imunodeficiências combinadas graves e

Depositphotos/lorfoto

## PROJETO INVESTIGA EII EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS

Uma boa investigação para verificar se existe uma causa genética associada é fundamental para um melhor prognóstico quando o sistema imunológico de uma criança não funciona adequadamente, ocasionando quadros infecciosos de repetição e sem resposta a tratamentos. Por isso, há muitos centros de referência do SUS dedicados aos EII, como o Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Desde 2022, um projeto desenvolvido por médicos e pesquisadores do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe e do Hospital Pequeno Príncipe, no Paraná, visa detectar precocemente os erros inatos da imunidade na primeiríssima infância. O objetivo do trabalho é identificar defeitos específicos e ampliar o número de diagnósticos, possibilitando tratamento adequado, suporte à família e menores gastos com saúde. A iniciativa é feita através da análise do quadro clínico e de exames genéticos e laboratoriais de crianças em atendimento de internação no hospital.

Na primeira etapa do projeto, participa-

ram do estudo 156 crianças com idade até 3 anos e 11 meses, internadas no Hospital Pequeno Príncipe com infecções graves ou de repetição. “Para investigar a presença de alterações genéticas, os pacientes foram submetidos a exames que habitualmente não estão disponíveis na rotina”, comenta a diretora de Medicina Translacional do IPP e imunologista Carolina Prando. No rol de exames estão o sequenciamento de exoma; DHR (dihidrorodamina) para analisar a função dos neutrófilos, responsáveis pela defesa contra patógenos; e as análises laboratoriais TREC e KREC que avaliam, respectivamente, a produção de linfócitos T e B. Além disso, dependendo da idade da criança foi realizada imunofenotipagem expandida, que analisa a presença e o processo de amadurecimento dos linfócitos para identificar a fase do desenvolvimento do sistema imune com alteração.

Os pesquisadores identificaram um caso de síndrome da imunodeficiência combinada grave, que foi encaminhada para transplante de medula óssea; e erros no gene que codifica a interleucina 10 (IL-10) – citocina anti-



CAROLINA PRANDO

inflamatória que pode levar a um desequilíbrio imunológico, contribuindo para o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais. De acordo com a pesquisadora, essas e outras imunodeficiências identificadas têm prognóstico positivo com acompanhamento de controle adequado. “Uma vez que a

Wynitow Butenas

# é fundamental

algumas doenças hematológicas, como a anemia aplásica grave e as síndromes mielodisplásicas.

## CUIDADOS COM VACINAS

A vacinação de pacientes com EII, especialmente aqueles com alto grau de imunossupressão, pode ser desafiadora devido às suas especificidades em relação à segurança. De acordo com o médico imunologista Persio Roxo-Junior, de modo geral está liberado o uso de vacinas inativadas ou contendo subunidades que, por não apresentarem replicação viral, possuem um perfil de segurança mais favorável. Por outro lado, as vacinas atenuadas (vírus vivos enfraquecidos), entre as quais tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), rotavírus, dengue, febre amarela, varicela (catapora), poliomielite oral e BCG (tuberculose), conferem um maior risco de eventos adversos graves. “Portanto, essas vacinas são contraindicadas, pois a imunidade celular representa um dos principais mecanismos da resposta imune ao estímulo vacinal”, adverte. Na dúvida, a recomendação é sempre buscar orientação do médico especialista sobre riscos, contraindicações e possíveis substituições.

maioria dos EII possui fator hereditário, os pais e familiares também foram submetidos a alguns exames. Para nossa surpresa, tivemos 15 diagnósticos positivos em familiares, especialmente em irmãos mais velhos que nunca haviam passado por uma investigação imunológica, mesmo com episódios persistentes”, observa.

## PERSPECTIVAS

O projeto está na fase de devolutivas com as famílias para informações sobre diagnóstico, possibilidades terapêuticas e a descrição dos cuidados. Para a próxima etapa, os pesquisadores vão reavaliar as crianças que não tiveram diagnóstico fechado na primeira fase da pesquisa, mas apresentaram clínica sugestiva para EII. Nestes casos, o objetivo é investigar se há alterações em outros genes que desempenham funções imunológicas no organismo, mas que ainda não foram atribuídos a uma doença clínica específica. A perspectiva dos pesquisadores é que, a partir do levantamento final dos dados, um novo fluxo de investigação para EII seja desenhado. “A maior contribuição da pesquisa, certamente, será identificar novas alterações genéticas associadas a esses quadros. Isso possibilitará mais agilidade no tempo de diagnóstico e, conseqüentemente, menos recursos financeiros atrelados ao tratamento”, acentua a pesquisadora Carolina Prando.

## APLICATIVO PREVÊ RISCO DE DEFEITOS NO SISTEMA IMUNE



MARTA DURAN FERNANDEZ



MARINA MAYUMI VENDRAME TAKAO

Fotos: Arquivo pessoal

Diante do contexto dos EII, que inclui dificuldade de diagnóstico assertivo e subnotificações, um estudo conduzido na FCM-Unicamp desenvolveu modelos de predição de risco utilizando técnicas de *machine learning* (aprendizado de máquina) para auxiliar no rastreamento dessas condições. O objetivo foi o desenvolvimento de um software a ser utilizado na prática clínica como um instrumento de apoio que ajude o médico na triagem de casos suspeitos, no encaminhamento – quando necessário – para um especialista e na identificação precoce dessas manifestações. Além de proporcionar tratamento adequado, melhor prognóstico e qualidade de vida, a ferramenta poderá contribuir para a redução de recursos financeiros desnecessários tanto aos pacientes quanto ao sistema de saúde pública.

A ideia do projeto surgiu de uma inquietação da rotina clínica da área de Imunologia Pediátrica em receber pacientes com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas decorrentes de infecções recorrentes, alergias graves, inflamações ou internações prolongadas. Essas crianças, mesmo após tratamentos com diversos especialistas, seguem sem uma resposta ou um prognóstico de melhora. “Mais do

que a saúde integral da criança, a ferramenta tem como objetivo oferecer suporte aos médicos não imunologistas para que possam compreender as manifestações múltiplas dos pacientes como sinais de possíveis defeitos no sistema imunológico e procurar uma doença de base que leva a essas manifestações”, observa a médica alergologista e imunologista Marina Mayumi Vendrame Takao, principal autora do estudo e especialista do Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp.

A investigação completa para EII pode ser desafiadora, extensa e de alto custo, incluindo testes que não são facilmente acessíveis à realidade brasileira. De acordo com a pediatra e imunologista Adriana Gut Lopes Riccetto, orientadora do estudo, a pesquisa se destaca pelo caráter inovador ao explorar o uso de tecnologias recentes e pouco estudadas para resolução de desafios pertinentes ao diagnóstico de EII. “O uso de uma ferramenta de inteligência artificial é um passo adiante para auxiliar no reconhecimento de sintomas e na detecção precoce de determinada manifestação, especialmente pela crescente descoberta de mutações genéticas responsáveis por erros no funcionamento do sistema →

→ imunológico”, enfatiza. Segundo os autores, o uso da tecnologia aplicada à saúde não tem como objetivo substituir o trabalho do médico, mas direcionar e apoiar o processo de diagnóstico, compartilhando dados atuais que ajudem a detectar erros inatos precocemente.

#### DESENVOLVIMENTO

A fim de indicar qual seria a melhor tecnologia para prever erros inatos, a pesquisa teve a colaboração da cientista da computação Marta Duran Fernandez e do professor e pesquisador Luiz Sérgio Carvalho, da FCM-Unicamp, que selecionaram quatro algoritmos a serem testados. Três deles foram baseados em aprendizado de máquina e um em regressão logística, modelo estatístico que determina a probabilidade de um evento ocorrer. “Para alimentar esses sistemas foram utilizados dados anonimizados de 359 pacientes pediátricos atendidos pelo HC-Unicamp com suspeita de EII, incluindo informações como sexo, idade, histórico de doenças e resultados de exames laboratoriais”, detalha a alergologista e imunologista Marina Mayumi Vendrame Takao. Finalizada esta etapa, foi firmada uma parceria com uma empresa de tecnologia para o desenvolvimento das funcionalidades do novo aplicativo, que é pioneiro na previsão de EII para uso exclusivo na prática clínica.

Como resultado, foi criado o TAMIS-PED – atualmente em testes –, que é alimentado por médicos parceiros com dados de prontuários eletrônicos de pacientes com e sem diagnóstico de EII. O aplicativo identifica a probabilidade de o paciente apresentar doenças associadas a um EII e, a depender do resultado, o sistema emite uma recomendação para encaminhamento especializado. “Além da redução dos falsos negativos, ou seja, de crianças que possuem a doença e não receberam diagnóstico, a ferramenta representará um grande benefício para as famílias e o SUS, pois reduzirá os custos com tratamentos sem eficácia e internações, muitas vezes prolongadas”, descreve a cientista da computação Marta Duran Fernandez, professora convidada do Programa de Pós-graduação em Pediatria na FCM-Unicamp e pesquisadora de doutorado responsável pelo desenvolvimento do aplicativo. Atualmente, a plataforma funciona de forma independente, pois ainda demanda maior acurácia de dados e velocidade para chegar ao mercado. •

# INTERAÇÃO ENTRE A

## CIENTISTAS TÊM INVESTIGADO A RELAÇÃO ENTRE O COMPLEXO ECOSISTEMA INTESTINAL E OS DIFERENTES TIPOS DE MEDICAMENTOS

*Adenilde Bringel*

**A**lguns estudos recentes têm mostrado que as bactérias que compõem a microbiota intestinal podem ter uma estreita relação com a maneira como os fármacos são metabolizados no organismo. Ao mesmo tempo, os cientistas querem entender até que ponto algumas drogas teriam a capacidade de interferir para o desequilíbrio desse microscópico ecossistema, levando à disbiose intestinal. Já se sabe há muito tempo que os antibióticos alteram negativamente a população microbiana intestinal, inclusive com risco de levar à disbiose. No entanto, mais recentemente os cientistas constataram que a interação entre microrganismos intestinais e medicamentos não antibióticos comumente usados também é complexa e bidirecional. Isso significa que a composição do microbioma intestinal pode ser influenciada por certos medicamentos e, ao mesmo tempo, a microbiota intestinal tende a influenciar na resposta de um indivíduo a um determinado fármaco. Ao transformar enzimaticamente a estrutura do medicamento, os microrganismos

intestinais alteram sua biodisponibilidade, bioatividade ou mesmo toxicidade. Este fenômeno é conhecido como farmacomicrobiômica.

Na revisão ‘Interaction between drugs and the gut microbiome’, publicada em 2020 por pesquisadores holandeses, os autores ressaltam que entender como o microbioma intestinal metaboliza os medicamentos e reduz a eficácia do tratamento abrirá a possibilidade de modular esse ecossistema intestinal para melhorar as terapêuticas futuras. Segundo os cientistas, entre os principais medicamentos não antibióticos associados a mudanças na composição microbiana estão os inibidores de bomba de prótons (IBPs), estatinas hipolipemiantes, laxantes, metformina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), assim como antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Além disso, o microbioma intestinal pode impactar indiretamente a resposta de um indivíduo à imunoterapia no tratamento do câncer por meio de sua influência no estado imunológico geral do hospedeiro.

Os IBPs estão entre os medica-



# MICROBIOTA E OS FÁRMACOS

mentos mais comumente usados no mundo para tratar distúrbios como úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e dispepsia. Além disso, geralmente são prescritos para a prevenção de gastroduodenopatia e sangramento induzidos por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). A metformina é um composto oral hipoglicemiante usado no tratamento do diabetes tipo 2. “Estudos sugerem cada vez mais que alguns de seus efeitos benéficos são mediados pela microbiota intestinal”, sugerem os autores da revisão científica. Já betabloqueadores e inibidores da ECA são usados principalmente para tratar condições cardiovasculares como hipertensão, angina e insuficiência cardíaca, além de ansiedade, enxaquecas e tremores.

“A exposição prolongada a estes fármacos, assim como a antipsicóticos, imunossupressores e quimioterápicos pode promover uma disbiose intestinal, caracterizada por perda de diversidade, aumento de espécies patobiontes e redução de espécies benéficas”, ressalta o farmacologista Pedro Barata, professor doutor associado na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, em Portugal, e presidente da Comissão de Ética da Sociedade Portuguesa de Literacia em Saúde (SPLS). Os microrganismos intestinais podem metabolizar o medicamento em compostos inativos ou tóxicos, modificar a absorção intestinal, alterar enzimas hepáticas via



PEDRO BARATA

sinalização indireta ou, ainda, competir por substratos ou cofatores necessários ao metabolismo do fármaco. A disbiose, por sua vez, pode contribuir para levar a inflamação crônica, resistência à insulina, alterações do metabolismo lipídico, disfunção imunitária e risco aumentado de infecções ou doenças autoimunes, agravando o prognóstico dessas condições.

De acordo com o professor, por meio da farmacogenômica é possível identificar variações genéticas humanas que influenciam a resposta a medicamentos. “Ao integrar dados sobre o microbioma, torna-se possível compreender como a genética do hospedeiro e os perfis microbianos interagem para modular a eficácia e a toxicidade dos fármacos, contribuindo para terapias mais personalizadas”, acentua. Na dissertação de mestrado



CAROLINE CARDOZO GASPARIN

‘O efeito da microbiota na metabolização dos fármacos’ – com orientação do professor Pedro Barata –, a farmacêutica Olívia Daniela Pinho Mouro descreve que a investigação destes fenômenos de inter-relação entre microbiota e fármacos pode abrir portas para melhor compreensão de certas patologias, assim como permitir o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes com vista a uma melhor terapia, melhor recuperação e melhoria da qualidade de vida para os pacientes.

No artigo de revisão científica, a autora afirma que há evidências de que mais de 30 medicamentos foram identificados como um substrato para bactérias intestinais. E isso significa que essas substâncias podem ser metabolizadas diretamente pelo menos por uma parte das trilhões de bactérias que habitam o



→ intestino humano. “As bactérias utilizam esses fármacos como fonte de energia ou alteram sua estrutura química, influenciando a biodisponibilidade, eficácia ou toxicidade dos medicamentos”, acrescenta o professor Pedro Barata. As evidências mostram, ainda, que a eficácia dos medicamentos está relacionada à composição e à funcionalidade da microbiota de cada indivíduo. Estes fatores influenciam a resposta a diversos fármacos, explicando variações interindividuais na eficácia terapêutica.

A biomédica doutora em Genética Caroline Cardozo Gasparin, professora no Centro Universitário UniBrasil e na Instituição UniEnsino – Centro Universitário do Paraná, é a orientadora de um artigo de revisão que explora a existência de uma dupla influência da microbiota intestinal com interferência sobre a resposta aos medicamentos. “É muito interessante estudar a influência que os fármacos têm sobre a microbiota e vice-versa, uma vez que estudos demonstram uma espécie de via de mão dupla em que a microbiota pode interferir sobre a resposta aos medicamentos, assim como pode ter sua composição alterada pelos fármacos”, reforça. No artigo ‘A influência dos fármacos sobre a microbiota gastrointestinal humana: uma revisão de literatura’, publicado em 2024 no *Brazilian Journal of Implantology and Healthy Sciences*, os autores reforçam que os microrganismos que compõem a microbiota intestinal humana podem modular a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos, seja por meio da transformação direta dos compostos medicamentosos, seja pela regulação do metabolismo do indivíduo.

“Muitos fármacos podem alterar a composição da microbiota intestinal levando à elevação de alguns tipos de microrganismos e à redução de outros

bem importantes para o equilíbrio do ambiente intestinal”, sinaliza a professora, ao acrescentar que os dados acerca da influência que os microrganismos exercem sobre o organismo humano são numerosos. Dentre eles, pode-se verificar que são muitos os fatores passíveis de influenciar e alterar a composição da microbiota intestinal humana, tão importante para a manutenção da homeostase. Além disso, um desequilíbrio pode contribuir para quadros patológicos. O estudo ‘Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine’ reforça que a variabilidade individual na resposta a medicamentos (IVDR, na sigla em inglês) pode ser uma das principais causas de reações adversas aos fármacos e à terapia prolongada. Segundo os autores, apesar da extensa pesquisa em farmacogenômica em relação ao impacto da formação genética individual na farmacocinética e na farmacodinâmica, a diversidade genética explica apenas uma proporção limitada dessa variabilidade individual. Por isso, os cientistas acreditam que a farmacomicrobiômica representa um caminho promissor para abordar a IVDR e melhorar os resultados dos tratamentos para os pacientes.

### COMPROVAÇÕES

De acordo com os cientistas, mais de 70% dos 200 principais medicamentos prescritos atualmente em todo o mundo são metabolizados no fígado e cerca de 50% são metabolizados através do sistema enzimático P450 – também conhecido como citocromo P450. Este sistema consiste em um grupo de enzimas encontradas principalmente no fígado que desempenham um papel crucial no metabolismo de diversas substâncias, incluindo medicamentos, toxinas e hormônios. Além disso, 25% dessas drogas são eliminadas nos rins.



Depositphotos/NiceIdeas

## Relação de

No artigo ‘Interaction between drugs and the gut microbiome’, os autores afirmam que vários estudos de *coorte* humana relataram associações entre o uso de medicamentos específicos, a composição microbiana alterada e perfis funcionais. Um dos primeiros estudos foi conduzido na *coorte* holandesa LifeLines-DEEP, que relatou associações microbianas a 19 de 42 medicamentos comumente usados. “O grande estudo populacional da Holanda mostrou que os IBPs foram os medicamentos mais associados à diminuição da diversidade e às alterações taxonômicas no microbioma intestinal”, citam os autores.

De acordo com os cientistas, alterações induzidas por inibidores

## MICROBIOTA INFANTIL

A microbiota intestinal é formada a partir do nascimento até os três ou quatro anos de idade da criança e sofre interferência de vários fatores, incluindo tipo de parto (natural ou cesáreo), aleitamento exclusivo ou fórmula, alimentação adequada a partir da introdução alimentar e ambiente. Por isso, quando expostos a determinados medicamentos precocemente, os bebês podem ter uma alteração importante dessa microbiota ainda em formação.



## causa e efeito

da bomba de prótons no microbioma intestinal podem levar à diminuição da resistência à colonização e ao desenvolvimento de infecções entéricas, incluindo infecções por *Clostridium difficile* – bactéria oportunista muito relacionada a casos de diarreia. Já a metformina leva à diminuição de certas espécies como *Bacteroides dorei* e *Coprococcus comes*; de gêneros como *Coprococcus* e *Dorea* e dos filos *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae*, *Barnesiellaceae* e *Christensenellaceae*. Inibidores da agregação plaquetária (aspirina), por sua vez, podem reduzir o filo *Bifidobacteriaceae* e o gênero *Bifidobacterium*, assim como a espécie *Bifidobacterium adolescentis*.

Também há evidências de interação entre microrganismos e a entacapona, indicada como adjuvante na preparação padrão de levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, ambas direcionadas a pacientes com doença de Parkinson. “Sugere-se que este medicamento iniba o crescimento de *Actinobacteria* e induza o filo *Firmicutes*, o que pode estar relacionado a algum grau de constipação”, ressalta a professora Caroline Cardozo Gasparin. O tratamento com claritromicina, metronidazol e

omeprazol também pode influenciar na composição da microbiota intestinal, elevando *Firmicutes* e *Proteobacteria* e reduzindo *Actinobacteria*. As actinobactérias constituem um grupo diversificado de bactérias e são um dos quatro principais filos do intestino humano.

Um deles é o gênero *Bifidobacterium*, que desempenha um importante papel na manutenção da homeostase intestinal e pode ter potenciais aplicações terapêuticas em doenças gastrointestinais e sistêmicas. Já o filo *Firmicutes* desempenha funções cruciais no organismo atuando na digestão, no metabolismo e na resposta imunológica. As bactérias que compõem este filo – como *Lactobacillus* – fermentam fibras alimentares, produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), regulam o metabolismo energético e sintetizam vitaminas do complexo B. Além disso, participam da modulação do sistema imunológico e competem com bactérias patogênicas, ajudando a manter o equilíbrio da microbiota intestinal.

O professor Pedro Barata lembra que espécies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp. e *Akkermansia muciniphila* também são frequentemente reduzidas com uso de alguns medicamentos. Essas espécies desempenham papéis essenciais na produção de ácidos graxos de cadeia curta, modulação imunitária e manutenção da barreira intestinal. Alguns estudos sugerem, ainda, que a metformina pode estar associada a uma redução na diversidade microbiana e, consequentemente, a efeitos colaterais gastrointestinais. “O fato é que a manutenção de uma microbiota saudável é muito importante, visto que os microrganismos que a compõem podem atuar na degradação de nutrientes em compostos menores, facilitando sua absorção, além de estarem relacionados com o equilíbrio energético e o bem-estar do indivíduo”, acentua a professora Caroline Cardozo Gasparin. Em contrapartida, a disbiose da microbiota pode levar a um crescimento não desejado de espécies fermentadoras ou metanogênicas, o que pode resultar em gases, desconforto e diarreia.

## E A AÇÃO EM OUTROS SÍTIOS MICROBIANOS

“Antibióticos, IBPs e outros fármacos administrados nos primeiros meses de vida podem interferir criticamente na colonização microbiana, associando-se a um risco aumentado de alergias, obesidade e doenças metabólicas futuras”, alerta o professor Pedro Barata. No adulto, outros sítios microbianos além do intestinal podem sofrer com a ação de alguns medicamentos, como as microbiotas oral, cutânea, vaginal e pulmonar. Por exemplo, antibióticos e corticosteróides podem alterar a flora vaginal, favorecendo candidíase; inalatórios esteróides podem modificar a microbiota das vias aéreas e IBPs alteram o microbioma gástrico e oral.

A professora Caroline Cardozo Gasparin complementa que a amoxicilina também pode influenciar no microbioma oral, elevando a abundância relativa de *Proteobacteria* e *Firmicutes*, e diminuindo

a abundância de *Actinobacteria* e *Fusobacteria*. “É sempre importante destacar que medicamentos, no geral, têm algum tipo de efeito colateral. Mas, muitas vezes, seus benefícios superam os efeitos indesejados. Por isso, é essencial tomá-los sob prescrição e acompanhamento médico”, sinaliza.

Independentemente disso, os médicos deveriam conhecer essas correlações para que possam prescrever medicamentos que não afetem a microbiota de maneira importante. Para o professor Pedro Barata, o conhecimento do impacto microbioma-fármaco deve integrar a prática clínica, promovendo prescrições mais conscientes, com potencial inclusão de estratégias de mitigação, como probióticos ou ajustes de dose, especialmente em doentes crônicos ou vulneráveis. •

# PESADELOS PROVOCAM EMOÇÕES

EPISÓDIOS INTENSOS E RECORRENTES PODEM SER UM SINAL DE ALERTA PARA A SAÚDE FÍSICA E EMOCIONAL

Fernanda Ortiz  
Especial para Super Saudável

**P**esadelos são sonhos perturbadores e vívidos que geralmente ocorrem na fase REM (*Rapid Eye Movement*) do ciclo do sono, que é caracterizada por atividade cerebral intensa. Descrito como uma parassonia primária, o pesadelo causa emoções negativas como medo e ansiedade. Além disso, provoca o aumento da frequência cardíaca e respiratória, levando a despertares abruptos. De acordo com a literatura, ter sonhos desagradáveis é comum em todas as fases da vida e, quando ocasionais, não há com o que se preocupar. Entretanto, quando sonhos ruins ocorrem com maior frequência podem gerar angústia significativa, causar insônia e atrapalhar o rendimento nas atividades cotidianas. Ademais, podem ser fator de risco para



SÉRGIO ARTHURO MOTA ROLIM

o desenvolvimento de doenças cardíacas ou indicativo de transtornos mentais, a exemplo de depressão e estresse pós-traumático (TEPT). Como as causas são individuais, os cuidados para diminuir a incidência e os riscos associados pode exigir estratégias específicas e abordagem terapêutica personalizada.

Além do sono REM, os pesadelos podem se manifestar em outras fases, ou seja, nos estágios N1, N2 e N3 do sono NREM (*Non-Rapid Eye Movement*). Neste período, ocorre um relaxamento progressivo do corpo e da mente, ao mesmo tempo que há uma queda gradativa da atividade cerebral. Entretanto, aqueles que acontecem no período REM



ALAN LUIZ ECKELI

geralmente são mais vívidos e lembrados. “Isso ocorre porque, na fase REM, além de o corpo estar em máximo relaxamento muscular, a atividade cerebral é mais intensa e semelhante à de quando estamos acordados”, explica o médico e doutor em Neurociências Sérgio Arthur Mota Rolim, pesquisador e docente do Laboratório de Sono, Sonhos e Memória do Instituto do Cérebro (ICE) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). A experiência pode ser tão intensa que, muitas vezes, o indivíduo acorda com a sensação de que aquele é um cenário real.

Normalmente relacionados com ameaças de segurança, integridade física ou sobrevivência, esses sonhos perturbadores podem ser representados por perseguição, queda, luto e situação rela-



# NEGATIVAS



Fotos: Arquivo pessoal

DALVA POYARES

cionada a um trauma, entre outros. “Independentemente do enredo, pesadelos apresentam conteúdo disfórico como tristeza, medo, irritabilidade ou angústia, assim como reações como sudorese, ritmo cardíaco e respiração acelerados que podem persistir mesmo depois do despertar, dificultando a retomada e a qualidade do sono”, descreve o médico neurologista Alan Luiz Eckeli, professor de Neurologia e Medicina do Sono do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Na população, esses episódios ocasionais são normais independentemente da faixa etária. No entanto, se forem muito frequentes podem ser considerados um distúrbio conhecido como ‘transtorno do pesadelo’.

Sem uma causa bem definida pela ciência, diversos fatores podem ser associados com a incidência dos pesadelos. “Como o cérebro processa emoções durante o sono, agentes como ansiedade, estresse e transtorno de estresse pós-traumático podem estar associados a esses episódios”, observa a pesquisadora do Instituto do Sono/AFIP, Dalva Poyares, médica neurologista e profes-

sora adjunta do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Outras causas possivelmente desencadeadoras incluem o uso de determinados medicamentos, como alguns antidepressivos e betabloqueadores que podem ter pesadelos como efeito colateral. Estilo de vida, distúrbios do sono e abuso de álcool e de drogas recreativas também são fatores desencadeantes. Ademais, viver em regiões de conflito e de grande violência e até mesmo assistir a filmes de terror, suspense ou de extrema agressividade antes de dormir podem levar a pesadelos.

## ESTRATÉGIAS

Lidar com os pesadelos crônicos é importante para garantir noites de sono tranquilas e, conseqüentemente, manter a saúde física e mental. Ainda que não exista uma técnica exclusiva para evitar a ocorrência desses episódios, o neurologista Alan Luiz Eckeli sugere algumas estratégias para prevenir ou reduzir a frequência. Entre as recomendações estão o gerenciamento do estresse, seja com exercícios físicos, técnicas de relaxamento ou terapia; estabelecer uma rotina de sono regular e criar um ambiente propício ao sono que inclua um ambiente tranquilo e escuro. O uso de travesseiro adequado a cada biotipo e a eliminação de estímulos como televisão, computador ou celular antes de dormir também podem ajudar. Outra recomendação é evitar o consumo de bebidas alcoólicas e refeições pesadas antes de se deitar. “Se, mesmo com esses cuidados, os pesadelos persistirem e estiverem afetando a qualidade de vida, é preciso buscar ajuda médica especializada para tratar possíveis condições ou doenças relacionadas, a exemplo de depressão, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno do estresse pós-traumático”, orienta.

## IMPACTOS NA SAÚDE DE FORMA GERAL

A frequência e a intensidade dos pesadelos podem ocasionar prejuízos à saúde do corpo e da mente. Além de prejudicar a restauração e o reparo celular que ocorrem durante a noite, os pesadelos podem desencadear uma resposta de estresse no corpo. Isso ocorre a partir da liberação do hormônio adrenalina, que acelera a respiração e eleva a frequência cardíaca e a pressão arterial, colocando tensão adicional no coração. “Quando esse processo ocorre com frequência, os riscos para a saúde cardiovascular são ainda maiores, especialmente em indivíduos predispostos”, observa a neurologista Dalva Poyares. Nestes casos, é preciso buscar orientação de um cardiologista para identificar se existe uma doença de base e, em caso positivo, dar início ao tratamento adequado para essa condição.

Outro fator relacionado com a maior incidência dos pesadelos é a apneia do sono, um distúrbio que provoca interrupções da respiração durante o repouso – seja por obstrução parcial ou total das vias respiratórias. Com duração de segundos até um minuto e potencial para se repetir várias vezes por hora, essas interrupções elevam os batimentos cardíacos, reduzem os níveis de oxigênio e causam estresse no organismo. “Essas paradas podem ocasionar pesadelos, muitas vezes com temas de sufocamento, afogamento ou aprisionamento”, descreve a neurologista Dalva Poyares. Em longo prazo, a apneia do sono pode ser fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão e diabetes. Portanto, é uma condição que demanda tratamento especializado. A especialista acrescenta, ainda, que os pesadelos contribuem para quadros de insônia e má qualidade do sono, levando à dificuldade de concentração, irritação, cansaço e redução da produtividade.

A saúde mental também costuma ser afetada direta e indiretamente. Pesadelos frequentes tendem a causar exaustão, medo de dormir e alterações de humor. Além disso, podem afetar a regulação emocional, prejudicando a capacidade de lidar com situações estressantes, assim como intensificar sintomas de ansiedade e



→ agravar transtornos pré-existent, a exemplo do TEPT – condição em que os sonhos perturbadores são habituais. “Quando a ocorrência desses episódios passa a interferir na rotina e prejudica o sono e o bem-estar emocional, é preciso investigar, pois pode indicar questões emocionais mais profundas”, orienta o neurologista Alan Luiz Eckeli. Neste sentido, profissionais de saúde mental têm condições de ajudar a identificar as causas e possíveis traumas associados, assim como indicar tratamentos personalizados que podem incluir fármacos, mudanças de hábitos e terapias específicas que auxiliem na redução dos sintomas.

## COVID

Durante a pandemia de Covid-19, pesquisadores do Instituto do Cérebro da UFRN integraram um estudo internacional sobre o impacto da doença na atividade do sono e dos ritmos circadianos – ciclos biológicos que regulam processos fisiológicos e comportamentais. Por meio da aplicação de questionários foram identificados que sintomas de ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, insônia, aumento de despertares e a frequência de pesadelos foram maiores nos participantes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, especialmente na manifestação crônica da doença. “Em contrapartida, os escores de qualidade de vida, saúde e bem-estar geral foram significativamente maiores nos controles”, descreve o pesquisador Sérgio Arthur Mota Rolim. Os dados coletados no Brasil corroboraram achados dos outros países sugerindo que, quanto mais afetados pela doença, maior o impacto negativo dos pesadelos na atividade do sono e na qualidade de vida. O artigo ‘Sleep during pandemic times: summary of findings and future outlook through the lens of the international COVID Sleep Study (ICOSS)’ foi publicado no periódico *Journal of Sleep Research*. •

# INCENTIVO À DOAÇÃO DE

## OSSOS, TENDÕES, CARTILAGENS E LIGAMENTOS SÃO UTILIZADOS PARA PROCEDIMENTOS RECONSTRUTIVOS

*Elessandra Asevedo  
Especial para Super Saudável*

**S**egundo o Ministério da Saúde, o Brasil possui um dos maiores sistemas públicos de transplantes de órgãos do mundo, ultrapassando a marca de 30 mil transplantes por ano. Além de órgãos sólidos e tecidos como córnea e medula óssea, também é possível doar tecidos musculoesqueléticos como ossos, tendões, cartilagens e ligamentos. Esses tecidos são fundamentais para procedimentos ortopédicos e reconstrutivos, beneficiando pessoas que sofreram acidentes graves, desenvolveram câncer ósseo ou vivem com doenças degenerativas. A reconstrução das áreas lesionadas, por meio destes tecidos, contribui para o retorno da função osteoarticular ou mastigatória dos pacientes, melhorando a qualidade de vida.

Os tecidos musculoesqueléticos são estruturas do corpo humano que desempenham funções importantes na sustentação, no movimento e na proteção dos órgãos. “O tecido musculoesquelético doado atua como um ‘andaime’ para que as células do receptor possam povoar o novo tecido, permitindo a regeneração óssea”, explica o biólogo Luiz Henrique de Freitas Filho, do Banco de Multitecidos Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), regulado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Cada doador pode ajudar, em média, 30 pessoas. No entanto, pela baixa frequência, a doação de tecidos musculoesqueléticos não faz parte das estatísticas e não



**LUIZ HENRIQUE DE FREITAS FILHO**

Arquivo pessoal

tem números oficiais. Assim, cada banco de tecido faz a própria contabilidade. Por exemplo, o Banco de Tecidos do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), órgão da administração direta do Ministério da Saúde, realiza cerca de 60 captações por ano.

“Atualmente, não conseguimos atender à demanda de alguns tecidos de forma imediata, embora já tenha melhorado. Há 10 anos, 60 doadores por ano seria uma boa estatística, mas hoje não é mais porque a demanda aumentou com a ampliação dos transplantes no País, que antes ficava em grandes centros dos estados do Sul e Sudeste”, pontua o ortopedista Rafael Prinz, chefe do Banco de Tecidos do INTO. Já o Banco de Multitecidos Humanos do HC-Unicamp realizou apenas cinco captações no último ano. De acordo com os especialistas, a falta de tecidos nos bancos é reflexo do desconhecimento geral da população sobre a doação de tecidos musculoesqueléticos e como podem ser utilizados, elevando a negação da família quando abordada sobre o processo. Além disso, a preocupação com a estética do ente falecido é recorrente. No entanto, todo espaço é reconstruído com material biodegradável, mantendo o aspecto do corpo e, em nenhuma hipótese, são retirados ossos da face do doador.

# TECIDOS MUSCULOESQUELÉTICOS



RAFAEL PRINZ

Divulgação/INTO

Os tecidos são disponibilizados gratuitamente e só podem ser utilizados por hospitais e profissionais cadastrados pelo SNT. Além disso, apenas médicos e dentistas responsáveis pelo paciente podem solicitar enxertos ósseos e tecidos. De acordo com o ortopedista Rafael Prinz, para que o trabalho continue é preciso ampliar o acesso a transplantes para mais hospitais. “É uma missão do INTO, por meio da doação, atender os pacientes onde estiverem para diminuir o fluxo migratório para grandes cidades. O melhor

é que possam fazer esse procedimento mais perto de casa”, declara.

Os bancos de tecidos também fornecem material para estudos científicos. As pesquisas estão focadas, por exemplo, no aumento do tempo de conservação dos tecidos e no desenvolvimento de técnicas de associação entre diferentes tipos de tecidos para acelerar a consolidação óssea. “Estamos trabalhando para validar um protocolo de captação de tecidos musculoesqueléticos em doadores com parada cardiorrespiratória, o que pode ampliar significativamente a oferta”, explica o biólogo Luiz Henrique de Freitas Filho. Além disso, há um trabalho para a validação do processo de liofilização do osso, permitindo o armazenamento em temperatura ambiente e reduzindo os custos com refrigeração. A unidade também pretende expandir a atuação para outros tecidos como córnea, esclera, pele e membrana amniótica (recentemente aprovada pelo Ministério da Saúde para uso terapêutico em lesões de pele).

## LEGISLAÇÃO

Paralelamente, a legislação brasileira busca equilibrar a ética, a segurança e a

viabilidade dos transplantes. No entanto, há desafios como a exigência do consentimento familiar para a doação, mesmo que o indivíduo tenha manifestado desejo de doar em vida. Embora tenha um papel ético importante ao envolver a família, essa exigência pode ser uma barreira diante das altas taxas de recusa familiar no Brasil. Atualmente, propostas legislativas discutem a adoção do modelo de doação presumida como ocorre na Espanha – referência mundial em doação e transplantes. Neste sistema, todos são considerados doadores salvo manifestação contrária em vida, o que poderia transformar a lista de espera no Brasil. “Outro ponto crítico está nos altos custos estruturais e operacionais que a legislação exige para bancos de tecidos, muitas vezes incompatíveis com os valores repassados pelo SUS. Isso dificulta a ampliação do número de bancos e do serviço realizado dos que estão em pleno funcionamento”, acentua o biólogo do HC-Unicamp.

## DOAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO DE PACIENTE VIVO

A doação de tecidos também pode ser de doador vivo, embora só seja possível em situações específicas, a exemplo de artroplastia do quadril para colocação de prótese, quando a cabeça femoral é retirada. A técnica não interfere na cirurgia e, neste caso, o próprio paciente autoriza a utilização da cabeça femoral pelo banco de tecidos. “A cabeça de fêmur, antes descartada como resíduo hospitalar, agora pode transformar a vida de pacientes que necessitam de um transplante ósseo”, acentua o biólogo Luiz Henrique de Freitas Filho. Já o doador cadáver é aquele que evoluiu com morte encefálica ou parada cardíaca. A vontade de ser doador deve ser comunicada em vida à família, pois a retirada do tecido só poderá ser feita mediante autorização por escrito do familiar mais próximo ou responsável legal. O processo começa com a notificação ao banco de tecidos sobre um potencial doador por parte do hospital.

“Todo o processo é feito no centro cirúrgico com critérios similares à cirurgia tradicional. Durante a captação, a equipe colhe materiais para análise microbiológica do tecido, que é armazenado em caixas de transporte com controle de temperatura para voltar ao banco”, afirma o ortopedista Rafael Prinz. Posteriormente, os tecidos passam por processamento técnico que inclui limpeza e cortes conforme tipo e finalidade, além de lavagens com alguns produtos como álcool e soro fisiológico para remover resíduos celulares e contaminantes que possam comprometer a qualidade e segurança. Os tecidos são processados em ambientes com controle rigoroso de temperatura, umidade e pressão, projetados para minimizar a presença de partículas no ar e reduzir o risco de contaminação. Todo o processo segue normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e padrões internacionais, garantindo que os tecidos estejam com a integridade preservada. •



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



# BIOBANCOS SÃO FUNDAMENTAIS PARA

Adenilde Bringel

**O**s biorrepositórios e os biobancos são estruturas responsáveis pelo armazenamento e gerenciamento de amostras de diversos tipos de materiais humanos. Dentre eles estão tecidos, sangue, dentes e inúmeras amostras genéticas, que seguem normas e padrões nacionais e internacionais. Regulamentados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), esses biobancos devem seguir protocolos éticos e operacionais rigorosos. O Brasil possui um total de 97 unidades atualmente, em todas as regiões, muitas ligadas a instituições públicas e privadas – como as universidades. Um desses biobancos funciona na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). O professor doutor Gilles Landman, do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, é o coordenador do Comitê Gestor do Biobanco da Instituição. Nesta entrevista exclusiva, o professor explica como funcionam e qual é a importância desses biorrepositórios para o avanço das pesquisas e para a busca de novos tratamentos para inúmeras doenças.

## Em termos gerais, o que é e como funciona um biobanco?

Um biobanco é uma coleção de materiais coletados com várias finalidades, e uma delas é a pesquisa – que é o caso do biobanco da Unifesp. Coletamos material biológico humano que deve ser guardado de uma forma muito cuidadosa para que não perca as características dos tecidos, porque a finalidade é utilizar este material em pesquisas futuras. Guardamos vários materiais, de vários tipos, que podem ser de pulmão, estômago e qualquer outro órgão, e até mesmo líquidos como sangue e urina. Este material pode ser guardado por vários anos ou por meses, e os pesquisadores entram em contato conosco e solicitam amostras quando estão desenvolvendo alguma pesquisa. E, como temos uma coleção bastante grande, conseguimos oferecer para os pesquisadores uma grande quantidade de um determinado material que pode ser muito raro e difícil de ser coletado.

## O biobanco da Unifesp é um dos primeiros no Brasil?

Nosso biobanco está registrado na Conep como número 14, mas foi inaugurado oficialmente em 2020. O primeiro biobanco foi instalado no Hospital A.C. Camargo. Na época eu estava lá e o doutor Fernando Soares foi quem teve a ideia de criar um biobanco, onde já foram coletadas por volta de 120 mil amostras. Só que aquele biobanco é exclusivamente para câncer, enquanto aqui é bastante eclético. Inclusive, começamos com a Covid. Na verdade, a história do biobanco da Unifesp come-

ça em 2011. Entramos com um projeto institucional na FINEP – financiadora de estudos e projetos vinculada ao Ministério da Saúde – e a Unifesp foi contemplada com cerca de R\$ 10 milhões na época, que era uma verba significativa. E 10% desse valor foi endereçado ao biobanco. Só que demoramos praticamente 10 anos para conseguir implementar e estruturar o biobanco de uma forma que conseguíssemos fazê-lo funcionar. Por isso, só começou a funcionar em 2020.

## Há muita burocracia para se implantar um biobanco?

Não é exatamente uma questão de burocracia, mas de atender às normas éticas e de regulação dos biobancos. A Portaria 2.201 do Ministério da Saúde estabelece as diretrizes nacionais para biorrepositórios e biobancos de material biológico humano com finalidade de pesquisa. E a resolução 441 pode se referir a diferentes normativas dependendo do contexto. Ambas são de 2011. Então, para se implantar um biobanco é necessário ter um regimento interno e todos os procedimentos operacionais padrão já estabelecidos, ter um responsável – que é o coordenador – e ter obrigatoriamente a aprovação da Conep. E demoramos um ano e meio para conseguir essa aprovação, na época. Portanto, temos um regimento de como é coletado o material e quanto tempo demora para coletar. Porque, se coletarmos o material uma hora ou duas horas depois que foi tirado do corpo humano já está degenerado e não servirá para mais nada.

## A estrutura física que um biobanco demanda é muito grande?

Tem de ter espaço físico designado e uma estrutura determinada, e aí depende de como o biobanco foi construído e que tipo de material vai ser coletado. Assim, pode ser um biobanco eclético como o nosso, mas também pode ser exclusivamente de tumores pulmonares, por exemplo, ou como o do A.C. Camargo que é só de tumores. Então, a designação da forma como o biobanco é constituído vai determinar como tem de ser feito. Na Unifesp, optamos por fazer um biobanco que tivesse acoplado um laboratório que permitisse extração de DNA e de RNA, e manipulação de amostras de sangue. Portanto, essa estrutura permite esse tipo de processamento. Isso quer dizer que é um laboratório de alta complexidade e que exige gente que trabalhe com nível de formação bastante alto, como mestrado, doutorado e pós-doutorado, para que as amostras sejam manipuladas de uma forma a oferecer para os pesquisadores uma qualidade muito boa. Eu acredito que uma grande maioria dos biobancos tem sido construída com esta estrutura. Mas, veja, existem características que variam. Por exemplo, o Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) tem um biobanco já constituído muito grande, que recebe uma grande quantidade de amostras essencialmente de câncer. A Fiocruz também tem uma estrutura grande, com várias instituições em vários locais e que estão constituindo uma rede de biobancos entre os institutos. E cada instituto tem o seu biobanco com característica específica para estudar

# A PESQUISA

"Na Unifesp, optamos por fazer um biobanco que tivesse acoplado um laboratório que permitisse extração de DNA e de RNA, e manipulação de amostras de sangue."

um determinado tipo de doença. Então, a depender do tipo de amostra que vai se armazenar, precisa ter um laboratório específico. Vamos imaginar que o biobanco esteja armazenando células ou linhagens celulares, por exemplo. Neste caso, temos de ter um laboratório para a recuperação dessas linhagens celulares separado, que é diferente de tudo que temos aqui. Então, para cada biobanco existe uma característica específica para o seu desenvolvimento.

## Quantas amostras já estão armazenadas no biobanco da Unifesp?

Hoje, temos por volta de 17 mil amostras. Como em 2020 estava no auge da pandemia, abrimos o biobanco e começamos a coletar sangue de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Por isso, nosso biobanco tem muitas amostras de Covid, e isso significa que algumas das pesquisas que estão sendo desenvolvidas com material coletado são especificamente de Covid. Por exemplo, o pessoal da disciplina de Virologia do Departamento de Microbiologia e Imunoparasitologia começou um projeto temático muito grande, logo no início da pandemia, e passou a estudar os efeitos da Covid grave. Agora, estão olhando o material coletado de pacientes muito graves na UTI ou que eventualmente faleceram para verificar como era o perfil de resposta imune e o perfil de alterações imunológicas mais importantes. Assim, se houver outra pandemia

Ilton Barbosa

com características similares (que não aconteça), conseguiremos entender todo o mecanismo da doença. Este é um bom exemplo de material guardado com alta qualidade, com possibilidade de se extrair DNA e RNA e, eventualmente, de fazer até análise proteômica como tem acontecido mais recentemente. Também estamos inseridos em uma modalidade especificamente dirigida para pesquisadores que têm um projeto para guarda de material em biobanco. Então, um pesquisador que tenha um tema qualquer para estudar e queira guardar amostras no biobanco poderá fazê-lo – chamamos de modalidade biorrepositória. Nesta modalidade, reservamos todas as amostras coletadas para a pesquisa dele. Mas, por outro lado, pedimos uma contrapartida que é uma alíquota, ou seja, um pouquinho dessa amostra que vai ser colocada no biobanco

para disponibilizar para a comunidade. Assim, aquela alíquota não é do pesquisador, mas pública, o que acho muito útil. E, por outro lado, quando termina a pesquisa, se o pesquisador não for utilizar mais o restante das amostras, já ficam armazenadas no biobanco com a qualidade que queremos. Isso é de bastante valia e tem sido bem procurado.

## Além da Covid, quais são as outras amostras que o biobanco possui?

Na medida em que fomos implantando o biobanco passamos a diversificar o tipo de amostra. Hoje, temos amostras de tumores de mama, pulmão e cérebro. Também estamos coletando biópsias de estômago, de pacientes que vão para endoscopia, e um pouco de urina de crianças para um estudo que está verificando crianças que nascem com defeito na via urinária, que



têm um estreitamento do ureter e não conseguem fazer passar a urina. Existem marcadores que estão sendo estudados para ver se é possível fazer o diagnóstico só na urina, sem ter de fazer um procedimento invasivo. Além disso, temos coletado muitas amostras de punções aspirativas por agulha fina, utilizadas principalmente para o diagnóstico prévio de doenças da tireoide. A punção de tireoide é feita para realizar uma citologia e verificar se é um tumor ou se é apenas um bócio ou algo benigno. Também temos coletado grande quantidade desse material que vem de punções aspirativas de cabeça e pescoço – que chamamos de segmento cefálico. Além desses, todo tipo de material que puder ser coletado poderá ficar armazenado no biobanco da Unifesp.

#### **Os estudos com essas amostras visam principalmente encontrar marcadores para certas doenças?**

Veja, temos vários tipos de estudos, inclusive alguns que procuram marcadores para diagnóstico de determinadas doenças. Um exemplo é o câncer, para ver mutações de um gene. Então, é possível estudar uma grande quantidade dessas amostras e, com isso, identificar que tipos de genes estão alterados em determinados tumores. E isso é possível porque podemos extrair DNA e RNA dessas amostras. Por outro lado, a guarda dessas amostras permite que, quando forem estudadas, os pesquisadores possam verificar quais são os fatores prognósticos dessas doenças. Por exemplo, quais são os marcadores que vão indicar que um paciente tem mais probabilidade de disseminação do que o outro, ou de ter maior probabilidade de morte causada pelo tumor. Esse é outro tipo de estudo, que são os fatores prognósticos. E há estudos de ciência básica, que consistem em uma tentativa de verificar do que é composto determinado tecido de uma determinada doença, a exemplo de uma pneumonia. Resumidamente, com essas amostras é possível fazer um estudo de caracterização da doença, de fatores prognósticos e fatores preditivos para, por exemplo, sugerir um tratamento. Existem marcadores específicos que vão dizer que aquele tipo de lesão tem determinado tipo de marcador e existe uma terapêutica

específica para aquilo, que chamamos de terapia-alvo. Eu trabalho com doenças de pele, mas minha especialidade é melanoma. No melanoma existe uma mutação bastante frequente que é a mutação do gene BRAF. Essa mutação enseja a possibilidade de que o paciente seja tratado com um anticorpo anti-BRAF. Daí, a terapia específica é bem alvo mesmo. Em pulmão tem vários tipos de terapias-alvo e há vários outros tipos de marcadores que podem ser estudados em materiais que estão guardados no biobanco e que, no futuro, podem ser identificados como locais de tratamento. Por isso, acho que a guarda de grande quantidade de material de alta qualidade, no futuro, poderá ajudar a desenvolver uma pesquisa com alto impacto, inclusive em publicações. No A.C. Camargo, o impacto das publicações em revistas de altíssimo impacto internacional a partir de pesquisas realizadas com material do biobanco subiu muito. Isso tem uma importância muito grande.

#### **O biobanco da Unifesp tem um número significativo de publicações?**

Temos pouco, porque o biobanco ainda é muito jovem. Na verdade, o biobanco atualmente serve às pós-graduações. Na Escola Paulista de Medicina são 33 programas de pós-graduação, com mais de 2 mil alunos. E o biobanco fica disponível para qualquer pesquisador. Temos, inclusive, um catálogo aberto ao público da Unifesp, em que é possível fazer uma busca para ver que tipo de amostra está disponível. E é o mesmo local onde os pesquisadores se cadastram para solicitar as amostras.

#### **Já há alguma inovação a partir de uma amostra de biobanco para prognóstico ou tratamento de alguma doença?**

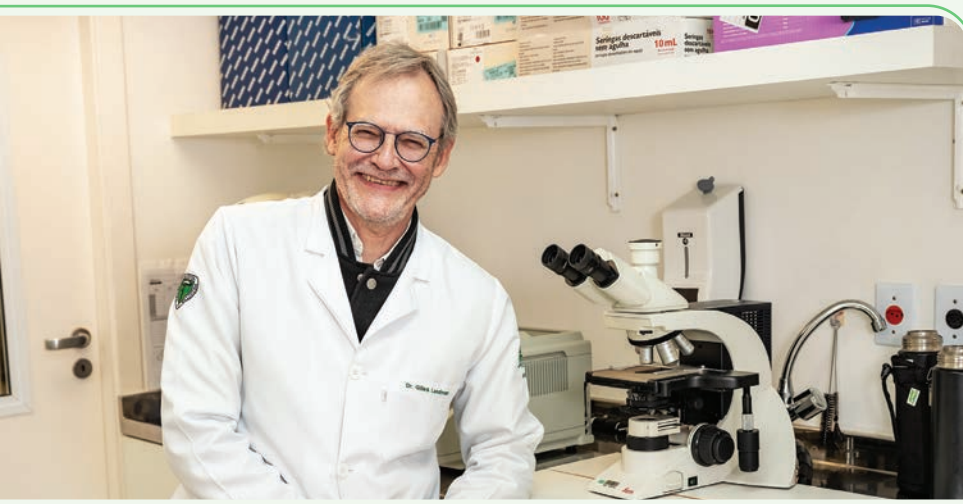
O nosso biobanco é muito recente, por isso, ainda temos poucos resultados em relação a isso. Mas existem esses grandes projetos. Temos um grande financiamento do grupo da Infectologia que vai estudar os pacientes que estão internados com septicemia. Eles vão estudar vários marcadores para ver qual deles indica pior prognóstico e qual paciente precisa de um cuidado mais importante. Este projeto acabou de

“  
Temos estudos que procuram marcadores para diagnóstico de determinadas doenças. Um exemplo é o câncer, para ver mutações de um gene.”

ser aprovado e as amostras serão guardadas aqui. Imagino que isso vá gerar uma publicação bastante importante. Tem algumas publicações que ainda estão sendo elaboradas de um projeto temático do pessoal da Gastroenterologia que estudou tumores gástricos e utilizou amostras do biobanco para servir de controle para o estudo, que vinham desenvolvendo já fazia uns cinco anos. Como o biobanco é muito recente, ainda é muito precoce para que possamos dizer que vamos ter muitas publicações. Mas a perspectiva é muito grande de desenvolvimento de pesquisas bem impactantes.

#### **As amostras são colhidas especialmente de pacientes operados ou que passam por exames invasivos?**

Existem duas formas de fazer a coleta. Uma é a coleta sem vinculação com pesquisa, ou seja, a cada cirurgia se coleta o material que é guardado sem vinculação com nenhum pesquisador. Mas isso depende de que o cedente – hoje não se diz mais doação, mas sim cessão de amostra – assine um termo de consentimento livre e esclarecido. O cedente concorda que uma parte do material biológico que seria descartado seja guardado no biobanco. Tudo tem de ser autorizado. São duas páginas de termos de consentimento livre e esclarecido nas quais se informam para que serve aquela amostra. E, mais importante do que isso, se o cedente não quiser mais participar, embora tenha sido colhido o material, tem toda a liberdade de solicitar a retirada daquele material. Por outro lado, também se for vontade do cedente,



Ilton Barbosa

poderá receber informações de eventuais pesquisas cujo resultado tenha significado para a vida dele. Por exemplo, digamos que se descubra um marcador em que, aos 50 anos de idade, ele terá um tumor. Além disso, temos de informar no caso de ser um gene hereditário e que confirma àquela família uma probabilidade de desenvolvimento de um tumor, como a Síndrome de Li-Fraumeni, por exemplo, em que as pessoas desenvolvem vários tipos de tumores. É óbvio que o paciente terá de ser informado de uma forma coerente e existe toda uma ética que precisa ser respeitada. Portanto, o cedente pode exigir que sejam fornecidas informações, pode não querer ser contatado a cada próxima pesquisa e, inclusive, pode exigir que seja consentido novamente. Existe uma tendência atual, que ainda não foi ratificada pela Conep, de se fazer um termo de consentimento no qual a pessoa cede a amostra e, implicitamente, concorda que qualquer pesquisa que seja desenvolvida a partir dessa amostra possa ser realizada, ou seja, um consentimento definitivo.

#### **Existe algum tipo de integração ou troca de amostras entre biobancos?**

Este seria o mundo ideal, na verdade. E até está sendo construída, atualmente, uma legislação para coordenar isso. No exterior existe muito isso. Mas, no Brasil, o que existe é a colaboração entre biobancos nacionais e internacionais como, por exemplo, Fiocruz e ICESP têm. Aqui ainda não temos essa colaboração firmada. Mas existe uma rede latino-americana de biobancos que foi, durante algum tempo,

coordenada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e que tenta integrar os vários biobancos. Existe, inclusive, um site específico para este grupo. Por fim, é importante explicar que existe rede e existem consórcios, que são diferentes. A rede é uma colaboração em que se tenta unificar os procedimentos, de tal forma que todo mundo trabalhe da mesma forma e que possamos trocar informações. O consórcio é mais voltado para uma pesquisa específica: digamos que exista um tumor raro que se queira estudar, e que temos dois aqui, no outro biobanco tem mais dois, em outro lugar tem mais dois, e o conjunto faz uma quantidade suficiente para que haja conhecimento mais abrangente. Então, neste caso, se constitui um consórcio de biobancos para troca das informações, mas com validade estabelecida. Já nos biobancos normais se guarda a amostra por tempo indeterminado.

#### **Isso seria importante para ampliar a capacidade de pesquisa sobre uma determinada doença?**

Exatamente, acho que isso é muito importante. A Conep constituiu um grupo de trabalho (GT) de amostras biológicas que está encerrando os trabalhos. Este GT reviu toda a resolução 441 para sugerir modificações, porque houve enormes mudanças de manipulação de amostra, de contribuição e de colaboração entre vários entes. E, por isso, também se menciona um pouco essa questão de colaborações. Estamos aguardando que isso seja publicado. Eu fui um dos membros desse grupo, mas ainda não existe um documento que possa

ser oficialmente aberto à população, pois está em análise na Conep.

#### **O que a sociedade pode esperar desses estudos para o futuro?**

Vou dar o exemplo do Reino Unido, onde o biobanco é centralizado e tem mais de 5 milhões de amostras, com um sistema robotizado e extremamente desenvolvido. E o que é interessante são as publicações desse biobanco, com muitos estudos populacionais e dados associados. Porque temos de ter dados desses cedentes, por exemplo, a que se refere a amostra, qual a idade e o sexo do paciente, localização e tipo de tumor, qual foi a evolução e o diagnóstico final desse paciente. Enfim, tudo o que está por trás daquela amostra. Temos um programa específico para colocar dados que vão permitir que, com esse banco de dados, se estude epidemiologicamente determinadas doenças. No Reino Unido, recentemente publicaram um artigo mostrando o perfil genético de uma determinada população que tinha amostra no biobanco. Os pesquisadores pegaram os dados clínicos, de genética, de amostras que estavam armazenadas e de perfil das pessoas – que não tinham nada a ver com tumores ou com uma doença específica. Então, por um lado, existe a possibilidade de criar um perfil epidemiológico para tentar conhecer as doenças e ver como a população está e que tipo de marcadores tem que indicam saúde ou não saúde. Por outro lado, vejo a possibilidade de se estudar vários tipos de marcadores. Por exemplo, a doença de Alzheimer está sendo muito estudada porque tem crescido e a população está envelhecendo muito. E o pessoal que estuda Alzheimer está tentando guardar amostras de cérebro e de sangue de pacientes para tentar estudar essas alterações. Será que conseguiremos prever que uma pessoa vai ter Alzheimer? Será que conseguiremos encontrar marcadores que digam que esse Alzheimer vai ser muito grave ou pouco grave? Ou será que conseguiremos descobrir algum caminho que vá curá-lo? Se tivermos uma grande quantidade de amostras disponíveis para uma pesquisa desse nível, acredito que o biobanco terá um papel enorme. •



# BORDERLINE EM ASSOCIAÇÃO COM

## OUTROS TRANSTORNOS PREJUDICAM O DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO DEVIDO À SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS E FATORES DE RISCO COMUNS

*Elessandra Asevedo  
Especial para Super Saudável*

**O** **Transtorno** de Personalidade Borderline é um distúrbio psicológico que se manifesta por uma instabilidade marcante nas emoções, na forma como o paciente se vê e em relacionamentos com as outras pessoas. Quem sofre com esse transtorno frequentemente tem uma visão distorcida de si mesmo e dos demais. Isso dificulta o desenvolvimento e a manutenção de vínculos afetivos saudáveis e duradouros, prejudicando a convivência social e profissional. Esses indivíduos costumam experimentar sentimentos muito intensos que mudam de forma repentina e têm dificuldade para controlar as emoções, além de apresentarem comportamentos impulsivos. O quadro pode ser ainda mais complexo quando há a presença de ou-

tros transtornos, como os alimentares, prejudicando o diagnóstico e o tratamento por causa da sobreposição de sintomas e de fatores de risco comuns.

Em geral, o Transtorno de Personalidade Borderline é diagnosticado no final da adolescência ou no início da vida adulta, entre 18 e 25 anos, fase em que a personalidade ainda está em formação. A prevalência varia entre 1,6% a 5,9% da população e o diagnóstico é feito com mais frequência em mulheres. Além disso, estima-se que entre 20% e 65% das pessoas com Transtorno de Personalidade Borderline também apresentam algum transtorno alimentar ao longo da vida. De acordo com a psicóloga Mariane Leal Faleiros, da Sociedade Brasileira de Psicologia (SBP), como os sintomas geralmente surgem na fase da adolescência é difícil discernir qual dos diagnósticos surge primeiro.

“Inclusive, o Transtorno de Personalidade Borderline só pode ser diagnosticado na vida adulta. Antes disso, é somente uma hipótese diagnóstica”, enfatiza. Assim, definir qual diagnóstico precede o outro vai variar conforme a história de vida e a exposição a fatores de risco de cada indivíduo. Ademais, ambos os diagnósticos compartilham alguns fatores de risco, tais como his-



## NOVA ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DE ADOLESCENTES

A adolescência é considerada um período decisivo para alcançar melhores resultados clínicos, prevenir a intensificação dos sintomas e diminuir a probabilidade de os dois transtornos se tornarem crônicos. Embora existam tratamentos eficazes para ambas as condições separadamente, poucos tratamentos foram desenvolvidos para os quadros de comorbidade. Por isso, em colaboração com o McLean Hospital, nos Estados Unidos, pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) desenvolveram uma nova estratégia terapêutica para tratar adolescentes que apresentam Transtorno de Personalidade Borderline associado a transtornos alimentares (TA).

A nova proposta terapêutica é focada especificamente no adoles-

cente por compreender que ambos os distúrbios, nesta faixa etária, têm sobreposições sintomáticas. Isso se explica porque ambos compartilham fatores de risco e características clínicas semelhantes, como histórico de trauma, relações instáveis, emoções intensas e difíceis de controlar, autoimagem instável, baixa autoestima e comportamentos autodestrutivos, por exemplo, cortes ou vômitos autoinduzidos. “Trata-se de um manejo multidisciplinar com 12 diferentes componentes como acolhimento, psicoeducação, normalização do padrão alimentar, manejo de comportamentos autodestrutivos, participação ativa da família e uso de medicação, quando necessário”, pontua o médico psiquiatra Marcos Signoretti Croci, codiretor do Ambulatório para o

# DISTÚRBIOS ALIMENTARES



MARIANE LEAL FALEIROS



MARCOS SIGNORETTI CROCI



MARIA AMÁLIA PEDROSA

Fotos: Arquivo pessoal

tórico de invalidação emocional e de traumas, abuso sexual e dificuldade no desenvolvimento da autoimagem.

Os transtornos alimentares são condições de saúde mental caracterizadas por padrões persistentes e prejudiciais de comportamento alimentar, acompanhados por preocupações excessivas com peso, forma corporal e alimentação. Essas condições, que envolvem fatores biológicos, psicológicos e sociais, podem afetar gravemente a saúde física e emocional. As consequências podem incluir desnutrição, problemas gastrointestinais, alterações hormonais, doenças cardiovasculares e impacto profundo na autoestima e no funcionamento social.

Paralelamente, as pessoas com Transtorno de Personalidade Borderline costumam ter reações emocionais intensas e rápidas, dificuldade em lidar com o medo de abandono e comportamentos impulsivos que podem afetar a qualidade de vida e as relações sociais. No entanto, os mecanismos que ligam esses dois fenômenos são menos conhecidos.

## COMPROVAÇÕES

De acordo com o artigo científico desenvolvido por pesquisadores da Universidade Estadual da Flórida, nos Estados Unidos, 'Dysregulated eating behaviors in borderline personality disorder: are rejection sensitivity and emotion

dysregulation linking mechanisms?', a desregulação do afeto negativo, ou seja, o estado emocional caracterizado pela experiência de emoções negativas tem sido associado tanto ao Transtorno de Personalidade Borderline quanto à alimentação desregulada. Outro fator que pode contribuir para a desregulação emocional neste transtorno de personalidade e em comportamentos alimentares desregulados é a sensibilidade à rejeição, caracterizada pela espera defensiva e reação intensa ao desprezo. "Esses medos podem resultar em aumento da desregulação emocional e, conseqüentemente, em comportamentos alimentares desregulados", afirmam os autores. →

Desenvolvimento dos Relacionamentos e Emoções (ADRE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPq-HC-FMUSP).

O tratamento dura média de seis meses e, apesar de não haver cura definitiva, a maioria dos pacientes recebe alta após esse período com remissão significativa de sintomas e redução de comportamentos de risco. O ADRE trata adolescentes de 13 a 17 anos em risco para desenvolver ou que já têm Borderline, evitando que o quadro se torne mais grave, crônico e resistente. A abordagem foi adaptada do modelo General Psychiatric Management, originalmente voltado para adultos com este transtorno e que recebeu a denominação Bom

Manejo Clínico para Adolescentes com Transtorno de Personalidade Borderline e Transtornos Alimentares (GPM-A). Para os adolescentes que também apresentam o TA, o tratamento pode ser adaptado para o GPM-AED (*Good Psychiatric Management for Adolescents with BPD and Eating Disorder Symptoms*). "Como os tratamentos especializados são insuficientes para atender às demandas de saúde pública, esperamos que o método preencha essa lacuna, permitindo que clínicos não especialistas estruturam um tratamento para ajudar adolescentes", reforça o psiquiatra Marcos Signoretti Croci. Para propagar o trabalho, o ADRE promove workshops voltados para médicos, psicólogos, enfermeiros e outros profissionais de saúde mental.

## COMORBIDADE PREOCUPA

Entre os pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline a comorbidade pode ocorrer com anorexia nervosa, compulsão alimentar e, principalmente, bulimia por causa do impulso presente nas duas condições. “No transtorno Borderline, a impulsividade está associada a comportamentos alimentares como episódios de compulsão e purgação, enquanto na restrição alimentar da anorexia, geralmente os pacientes têm outros traços de personalidade mais rígidos e obsessivos”, pontua a médica psiquiatra Maria Amália Pedrosa, membro da Comissão de Transtornos Alimentares da Associação Brasileira de Psiquiatria e diretora executiva da organização não governamental Associação Brasileira de Transtornos Alimentares (ONG ASTRALBR). Como a comorbidade na prática clínica é cada vez mais evidente, interfere no prognóstico e no manejo clínico. Por isso, o diagnóstico correto depende da conduta dos profissionais, que não podem observar apenas os sintomas alimentares ou de personalidade.

“Muitas vezes, o paciente chega com a queixa de sensação crônica de vazio, pensamentos de morte ou com comportamentos de autolesão, e muitos profissionais acabam tratando aqueles sintomas relatados e não abordam a preocupação com a imagem corporal e os comportamentos alimentares”, reforça a psiquiatra Maria Amália Pedrosa. Outro ponto importante é saber diferenciar o que é comportamento alimentar alterado e transtornos alimentares. Para este diagnóstico, os profissionais devem fazer as entrevistas clínicas estruturadas e utilizar instrumentos psicométricos. A psicóloga Mariane Leal Faleiros informa que, em geral, são usados a escala *Borderline Symptom List – 23* (BSL-23), que avalia especificamente os sintomas do Transtorno de Personalidade Borderline em adultos; a escala *Difficulties in Emotion Regulation Scale* (DERS), que analisa as habilidades de regulação emocional; e o inventário *Eating Disorder Inventory – 3* (EDI-3), que avalia os fatores de risco associados a transtornos alimentares.

Os especialistas lembram que a estratégia de tratamento de pacientes com transtornos alimentares em comorbidade com transtornos de personalidade é muito complexa e requer uma equipe multidisciplinar treinada. E, como em qualquer doença, quanto mais precoce a intervenção, maiores as chances de recuperação. A psiquiatra Maria Amália Pedrosa afirma que o ideal é fazer o tratamento conjunto, porque a desestabilização de um quadro vai influenciar necessariamente no outro. “No entanto, se os sintomas do transtorno alimentar forem tão graves que representem risco de vida, principalmente pela desnutrição, por vezes precisamos recorrer até à internação, estabilizando o quadro clínico para depois conseguir seguir o tratamento do Transtorno de Personalidade Borderline”, orienta. Alternativamente, se os sintomas do transtorno de personalidade forem tão graves que representem risco de vida ou reduzam significativamente a capacidade de iniciar o tratamento, esses devem ser tratados primeiro. Portanto, somente um profissional especializado poderá avaliar o paciente de forma global para decidir cada caso individualmente. •

## LcS E A PERDA

## ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZOU LEITE FERMENTADO COM O PROBIÓTICO E FOI REALIZADO COM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS

Eiichiro Naito<sup>1</sup>, Akito Kato-Kataoka<sup>1</sup>, Nami Hayashi<sup>2</sup>, Takashi Kurakawa<sup>1</sup>, Tomoaki Naito<sup>1</sup>, Kaoru Moriyama-Ohara<sup>1</sup>, Mitsuyoshi Kano<sup>3</sup>, Satoshi Matsumoto<sup>1</sup>, Hirokazu Tsuji<sup>1</sup> e Ryoko Fukuda<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yakult Central Institute, <sup>2</sup>Benesse Institute for Research on KAIGO (Continuing Care), <sup>3</sup>Corporate Planning Department, Yakult Honsha Co., Ltd.

**O rápido** envelhecimento da população japonesa exige a prevenção da fragilidade e a necessidade de cuidados de enfermagem entre os idosos. A desnutrição relacionada à idade é um importante fator de risco para a fragilidade, causando perda de peso corporal e massa muscular esquelética, bem como declínio da atividade física. Idosos residentes em casas de repouso e idosos mais velhos apresentam alto risco de desnutrição devido à perda de apetite, redução da capacidade de mastigação e diminuição da assimilação de proteínas. Por outro lado, um aumento no nível de necessidade de cuidados, ou seja, comprometimento grave da função física, agrava a desnutrição.

Um baixo índice de massa corporal (IMC) e a perda de peso não intencional são indicadores típicos de desnutrição e fragilidade. Uma perda de peso  $\geq 5\%$  é um dos critérios diagnósticos para fragilidade propostos por Fried e colaboradores. A Iniciativa de Liderança Global sobre Desnutrição (GLIM, na sigla em inglês), que é um critério diagnóstico internacional para desnutrição, estabeleceu recentemente um ponto de corte para baixo IMC ( $< 20$  ou  $22 \text{ kg/m}^2$ ) em idosos. Intervenções nutricionais e reabilitação são eficazes na prevenção da desnutrição. No entanto, ferramentas mais simples são necessárias para reduzir a sobrecarga e os custos para os cuidadores.

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro. O *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota (LcS; an-



# DE PESO EM IDOSOS

teriormente *Lactobacillus casei* Shirota) é um probiótico representativo entre as numerosas cepas de lactobacilos; enquanto o leite fermentado contendo LcS (LcFM) tem sido amplamente consumido por 90 anos, com vários ensaios clínicos conduzidos usando LcFM. Esses estudos indicam que o LcS tem efeitos benéficos na manutenção da saúde de adultos mais velhos, melhorando o ambiente intestinal, normalizando a frequência de evacuações e encurtando a duração da febre associada a doenças infecciosas.

No entanto, estudos sobre os efeitos benéficos do LcS no estado nutricional do hospedeiro têm sido limitados a estudos sobre o crescimento de crianças. E, até onde sabemos, os efeitos benéficos do LcS no estado nutricional do hospedeiro não foram totalmente investigados em adultos mais velhos. Portanto, este estudo teve como objetivo explorar preliminarmente os benefícios do consumo em longo prazo de leite fermentado contendo LcS na manutenção do peso corporal em idosos mais velhos entre os residentes de casas de repouso.

A bebida teste foi o LcFM com, pelo menos,  $4,0 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônias por frasco de 80ml, fornecida pela Yakult Honsha Co., Ltd. (Tóquio, Japão). O perfil nutricional foi o seguinte: calorias: 62 kcal; proteína: 1,0g; gordura: 0,1g e carboidratos: 14,4g. O presente estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinque e todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética do Instituto Benesse de Pesquisa sobre KAIGO (Cuidados Contínuos), Tóquio, Japão (número de aprovação: 20190401). Os participantes eram idosos residentes em casas de repouso administradas pela Benesse Style Care Co., Ltd. em Tóquio, Chiba e Saitama. Foram excluídos idosos que apresentassem alergia a laticínios, estivessem

participando de outro ensaio clínico durante o período do estudo ou não pudessem consumir laticínios por via oral. Não foram definidos critérios para idade ou nível de necessidade de cuidados. O consentimento informado por escrito foi obtido dos próprios participantes sempre que possível. Quando não foi possível, foi obtido de seu representante legal.

## DESENHO DO ESTUDO

Como os participantes eram os residentes mais velhos das casas de repouso, obter consentimento para alocação aleatória e ensaios cegos foi muito desafiador. Além disso, havia necessidade de aliviar a carga de trabalho da equipe da unidade responsável pela distribuição das bebidas. Consequentemente, devido à natureza preliminar deste estudo, o tratamento foi divulgado às instalações participantes e seus residentes no momento da inscrição no estudo, e o processo não foi randomizado nem cego. No total, 170 indivíduos residentes em 21 casas

de repouso foram recrutados. Os participantes foram designados para o grupo de intervenção (10 instalações) e grupo de não intervenção (10 instalações) em uma base de instalação por instalação. Residentes da instalação restante foram alocados para os grupos de intervenção e não intervenção de acordo com o prédio.

Devido às diferenças nas origens dos participantes em cada grupo, a eficácia foi explorada pela análise de subgrupos, dividindo os indivíduos de acordo com os valores basais do nível de necessidades de cuidados. Além disso, os idosos foram estratificados com base no IMC, um indicador típico de desnutrição. Após um período de um mês antes da intervenção, os participantes do grupo de intervenção foram instruídos a beber uma garrafa de 80ml de LcFM diariamente, durante um ano. Os participantes do grupo sem intervenção foram impedidos de consumir laticínios que contivessem LcS. O início do estudo foi alinhado com o check-up anual de saúde de cada unidade para facilitar a coleta de informações sobre o check-up, antes e depois da intervenção. →



→ Os registros da quantidade de alimentos ingeridos em cada refeição e do peso corporal durante o período de teste foram extraídos do sistema de registro de cuidados de enfermagem (Sistema de Navegação de Serviços desenvolvido pela Benesse Style Care Co., Ltd.). O sistema é utilizado nas casas de repouso Benesse Style Care para registrar os cuidados diários de enfermagem.

As quantidades de alimentos ingeridas, incluindo pratos básicos e acompanhamentos, foram registradas pela equipe de enfermagem por meio da verificação visual da ingestão de pratos básicos e acompanhamentos em cada refeição, em uma escala de 11 pontos: de 0 (não comeu) a 10 (comeu completamente). A partir desse registro de ingestão alimentar e da composição nutricional do cardápio de cada refeição, a ingestão de calorias e proteínas foi calculada para cada participante e com a média de um mês.

As taxas de suficiência de calorias e proteínas foram calculadas dividindo-se os valores correspondentes pelas necessidades calóricas e proteicas de cada participante, respectivamente. O peso corporal foi calculado mensalmente com base nos registros. Para os participantes cujos pesos não foram registrados no início do

estudo, o peso registrado pela primeira vez após o início do estudo foi considerado como peso inicial. A necessidade de cuidados dos participantes foi classificada em sete níveis de 1, exigindo ajuda, a 7 de cuidados de longa duração nível 5, de acordo com o sistema de seguro de cuidados de longa duração (LTCI) no Japão.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis categóricas foram resumidas como frequências e proporções e analisadas usando o teste  $\chi^2$ . Variáveis contínuas foram resumidas como medianas com intervalos interquartis (IQRs) e comparadas usando o teste U de Mann-Whitney. Um valor de  $p$  bilateral  $<0,05$  foi considerado estatisticamente significativo em cada análise. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando EZR versão 1.55 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japão), que é uma interface gráfica do usuário para R (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Para dados de microbiota foi usado o Microbiome Multivariable Associations with Linear Models (MaAsLin 2) para a comparação de abundâncias relativas bacterianas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo em cada análise.

## CARACTERÍSTICAS BASAIS

Antes do período pré-intervenção, 13 participantes do grupo intervenção e 12 do grupo não intervenção retiraram seu consentimento ou deixaram suas respectivas instalações. Além disso, 17 participantes do grupo intervenção e 10 do grupo não intervenção retiraram seu consentimento ou faleceram dentro de um mês do período pré-intervenção. Portanto, o conjunto completo de análise incluiu 60 participantes no grupo intervenção e 58 no grupo não intervenção. Os dados sanguíneos foram analisados para 34 e 25 participantes, respectivamente, e quase metade dos participantes não conseguiu realizar os exames de saúde antes e depois da intervenção. O nível basal das necessidades de cuidado do grupo de intervenção foi significativamente menor do que o do grupo sem intervenção. Portanto, o impacto do consumo em longo prazo do LcFM foi explorado por análise de subgrupos, em vez de análise de todos os indivíduos.

Dada a diferença basal entre os grupos no nível de necessidades de cuidado, uma análise de subgrupo foi conduzida com base no nível de necessidades de cuidado para eliminar o impacto dessa diferença. Indivíduos cujos níveis de necessidades de cuidado eram desconhecidos foram excluídos da análise de subgrupos (grupo

### ANÁLISE DE AMOSTRA FECAL

Uma porção de fezes (0,5g) foi coletada para a medição da contagem bacteriana total em tubo contendo 2ml de RNAlater (Ambion, Austin, TX, EUA) para análise da microbiota. Amostras fecais foram coletadas imediatamente após a defecação. Para a medição da contagem bacteriana total, após a adição de solução salina tamponada com fosfato (PBS)(-) para preparar uma diluição fecal de 10 vezes, 300  $\mu$ L de paraformaldeído (PFA) a 4% foram adicionados a 100  $\mu$ L de homogeneizado fecal. A amostra foi incubada a 4°C por 16 horas. Em seguida, foi mantida a -30°C até o uso. As amostras fecais fixadas com PFA foram diluídas 80 vezes com adição de um volume equivalente de PBS e foram filtradas através de uma malha de náilon nº 200 (AS ONE, Tóquio, Japão) para remover partículas maiores. As suspensões fecais foram diluídas 400, 2.000 e 10.000 vezes com PBS. Posteriormente, cada diluição fecal foi misturada em uma placa de 96 poços, com diluição de 10  $\mu$ L, 10  $\mu$ L de Precision Count Beads (BioLegend, San Diego, CA, EUA,  $1,03 \times 10^6$  partículas/ml) para padronização interna, 30  $\mu$ L de PBS e 150  $\mu$ L de PBS contendo SYTO BC diluído 3.000 vezes (Invitrogen, Leek, Holanda). As misturas foram incubadas em gelo por 15 a 60 minutos e aplicadas a um citômetro de fluxo CytoFLEX S (Beckman Coulter, Brea, CA, EUA).

Os dados de FCS foram obtidos e analisados usando o CytoExpert v2.4 (Beckman Coulter). A contagem bacteriana total nas fezes por 1g foi determinada pela razão entre o número de bactérias SYTO BC-positivas e as contagens de esferas do padrão interno. Para extração de DNA, amostras fecais foram pesadas e suspensas em nove volumes de RNAlater para preparar um homogeneizado fecal (100mg de fezes/ml). Após a adição de 1ml de PBS a 200  $\mu$ L, o homogeneizado fecal foi centrifugado a  $13.000 \times g$  por 10 minutos e 1ml do sobrenadante foi descartado. Após outra lavagem com 1ml de PBS, os *pellets* foram armazenados a -30°C até o uso para extração de DNA. O DNA foi extraído conforme descrito anteriormente. O PCR foi realizado em um sistema de PCR em tempo real ABI 7500 (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, EUA). A solução para reação em cadeia da polimerase (PCR) (50  $\mu$ L) continha 25  $\mu$ L de 2  $\times$  TB Green Premix Ex Taq (Tli RnaseH plus; Takara Bio Inc., Shiga, Japão), 22  $\mu$ L de água livre de nucleases, 1  $\mu$ L de primers 100 nM cada e 1  $\mu$ L de DNA molde. As condições de PCR foram 95°C por 30 segundos, seguidas por 40 ciclos de 95°C por cinco segundos, 55°C por 30 segundos e 72°C por 40 segundos. O PCR foi monitorado pelo sinal SYBR e interrompido antes da saturação do sinal.

## DOS PARTICIPANTES

de intervenção,  $n = 2$ ; grupo sem intervenção,  $n = 5$ ). Não houve diferenças significativas para outros parâmetros em cada análise de subgrupo. Quando outra análise de subgrupo foi conduzida com base no IMC – um indicador do estado nutricional –, após a exclusão de indivíduos cujos IMCs eram desconhecidos devido à falta de dados sobre altura (grupo intervenção,  $n = 4$ ; grupo não intervenção,  $n = 2$ ), a diferença basal nas necessidades de cuidados permaneceu no subgrupo com IMC mais alto. A taxa mediana de adesão à ingestão de LcFM foi de 100% (IQR, 96%-100%).

Em relação à ingestão alimentar, não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhum ponto das análises de subgrupos. Não houve diferenças no peso corporal ou em suas alterações em nenhum momento em nenhuma das análises. No entanto, nas análises de subgrupos baseadas no nível de necessidade de cuidados, o subgrupo com nível de necessidade de cuidados leve a moderado (nível de necessidade de cuidados  $\leq 4$ ) apresentou uma proporção menor de participantes que perderam  $\geq 5\%$  do peso corporal em 12 meses (8,8% vs. 38,1%,  $p=0,022$ ) no grupo de intervenção. No subgrupo com nível de necessidade de cuidados graves (maior nível de necessidade de cuidados  $\geq 5$ ), não foi detectada diferença significativa entre os grupos. Uma diferença intergrupar na proporção de participantes que perderam  $\geq 5\%$  do peso corporal foi observada no subgrupo com IMC menor (8,6% vs. 31,4%,  $p=0,037$ ).

### ANÁLISE DA MICROBIOTA

A microbiota fecal em cada subgrupo foi avaliada por meio do sequenciamento do amplicon do gene 16S rRNA. Embora as alterações no *Lactocaseibacillus* e em diversas bactérias menores tenham sido significativas, não houve diferenças significativas nas bactérias predominantes em nível de gênero entre quaisquer pontos. No subgrupo com nível de necessidade de cuidado  $\leq 4$ , as características



Depositphotos/BiancoBlue

observadas aumentaram em 12 meses no grupo de intervenção. Não houve diferenças significativas em outros índices de diversidade  $\alpha$  ou contagens bacterianas totais nas análises de subgrupos com base no nível de necessidade de cuidado. No subgrupo com IMC mais baixo, as características observadas e a DP de Faith aumentaram em 12 meses no grupo de intervenção, embora o índice de Shannon tenha aumentado em seis meses no grupo sem intervenção.

### MARCADORES SANGÜÍNEOS

Em termos de marcadores sanguíneos para estado nutricional, não houve diferença entre os grupos em nenhum parâmetro. Outra análise baseada na perda de peso foi então realizada após a coleta de dados de todos os participantes para examinar a influência da perda de peso  $\geq 5\%$  nos parâmetros sanguíneos. Os participantes que perderam  $\geq 5\%$  do peso corporal apresentaram maior redução nos níveis de albumina e hemoglobina do que aqueles que não perderam. Além disso, análises de subgrupos baseadas no nível de necessidade de cuidados e no IMC mostraram que essas diferenças foram detectadas apenas nos subgrupos com menor nível de necessidade de cuidados e menor IMC.

## DESFECHOS

Os produtos do PCR foram purificados usando kit AMPure XP (Beckman Coulter) e quantificados com kit QuantiT PicoGreen dsDNA (Invitrogen). A biblioteca foi construída misturando quantidades iguais de DNA para cada amostra e sequenciada em um Sistema MiSeq (Illumina, San Diego, CA, EUA) usando ciclo de  $2 \times 250$ -pb de extremidade pareada e Kit de Reagentes MiSeq v2 (Illumina). As leituras da sequência do amplicon foram processadas por meio do QIIME 2. Os dados brutos de sequenciamento do amplicon foram processados em uma tabela de variantes exatas da sequência do amplicon (ASVs) presentes em cada amostra usando o plugin DADA2. A diversidade  $\alpha$  das amostras foi analisada em uma profundidade de amostragem de 5.000. A diversidade de Shannon, as características observadas e os índices de diversidade filogenética de Faith (PD de Faith) foram calculados pelo QIIME 2 usando o plugin de diversidade para analisar a diversidade  $\alpha$ .

O peso corporal e os indicadores nutricionais no sangue (proteína total, albumina, colesterol total e hemoglobina) foram avaliados. Para a avaliação do peso corporal, as mudanças no peso corporal da linha de base até 6 e 12 meses foram comparadas entre os grupos. Como a perda de peso de mais de 5% é um dos critérios diagnósticos para desnutrição, a proporção de participantes que perderam  $\geq 5\%$  do peso corporal da linha de base em cada ponto no tempo foi comparada entre os grupos. Também foram realizadas análises de subgrupos com base nos níveis de necessidades de cuidados e IMC para ajustar as diferenças intergrupais nas características da linha de base e identificar a população com maior probabilidade de se beneficiar da intervenção. O nível de necessidade de cuidados foi categorizado como  $\leq 4$  (nível de cuidados de longo prazo  $\leq 2$ , leve) e  $\geq 5$  (nível de cuidados de longo prazo  $\geq 3$ , moderado-grave) de acordo com o sistema LTCI no Japão. O IMC foi categorizado como  $< 22$  e  $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> com base nos critérios GLIM. Os valores do ponto de tempo anterior foram utilizados para imputação de valores ausentes em cada ponto de tempo. Os dados dos participantes que abandonaram o estudo antes de cada ponto foram excluídos da análise. Para a avaliação dos marcadores sanguíneos foram comparados os valores medidos no início e após a intervenção de 12 meses, bem como as alterações em relação ao início. Além disso, para explorar o impacto da perda de peso nos marcadores, os participantes de ambos os grupos foram agrupados e as diferenças em cada medida foram comparadas entre aqueles que haviam perdido  $\geq 5\%$  do peso corporal e aqueles que não haviam perdido.

# DISCUSSÃO MOSTRA BENEFÍCIOS DA INGESTÃO DO

A perda de peso não intencional em idosos é um indicador típico de desnutrição. No presente estudo, o impacto da ingestão de LcFM em longo prazo no peso corporal em idosos mais velhos entre residentes de casas de repouso foi comparado com aquele em um grupo sem intervenção como controle. Devido à diferença entre os grupos no nível de necessidades de cuidados no início do estudo, uma análise de subgrupo com base neste nível foi conduzida. A análise mostrou que apenas o subgrupo com menor nível de necessidades de cuidados (nível de necessidades de cuidados  $\leq 4$ , indicando nível de cuidados de longo prazo  $\leq 2$  no sistema LTCI no Japão) teve uma proporção menor de participantes com perda de peso corporal  $\geq 5\%$  no grupo de intervenção, em comparação com o grupo sem intervenção. Em geral, a ingestão alimentar/nutricional e a atividade física afetam o peso corporal em idosos. No entanto, os resultados referentes às estimativas de ingestão alimentar neste estudo indicam que não houve diferença na ingestão alimentar/nutricional entre os dois grupos em nenhum momento. Além disso, os residentes de casas de repouso mantêm hábitos de vida e exercícios físicos quase constantes, assim como apresentam menor flutuação na atividade física em comparação com idosos residentes na comunidade.

Considerando esses aspectos, embora a atividade física real não tenha sido avaliada, é improvável que mudanças na ingestão alimentar ou na atividade física tenham influenciado os resultados do estudo. Esses achados indicam que a ingestão habitual de LcFM pode reduzir o risco de perda de peso  $\geq 5\%$ , pelo menos no subgrupo com menor ní-

vel de necessidade de cuidados. Ao contrário, nenhum efeito intervencionista foi observado em subgrupos com maiores necessidades de cuidados. Indivíduos com necessidades de cuidados mais graves podem ter dificuldade em alcançar os benefícios intervencionistas devido ao declínio da função fisiológica e da resiliência. Indivíduos mais velhos com necessidades de cuidados graves podem exigir intervenções mais intensivas e profundas para manter o peso corporal. O IMC é um indicador importante do estado nutricional.

A análise dos subgrupos baseada no IMC neste estudo mostrou que a menor porcentagem de participantes com perda de peso corporal  $\geq 5\%$  no grupo de intervenção foi observada apenas no subgrupo com IMC  $< 22\text{g}/\text{m}^2$ . Esses achados sugerem que a eficácia do consumo de LcFM em longo prazo pode ser evidente em participantes com risco de desnutrição. Recentemente, demonstrou-se que a perda de peso é reduzida em idosos que consumiram pó de LcS liofilizado por mais de 20 anos, indicando que o próprio LcS tem o potencial de suprimir a perda de peso em idosos. Intervenções nutricionais para idosos contribuem para a prevenção da perda de peso e da desnutrição. No entanto, os teores calóricos e proteicos do LcFM no presente estudo foram consideravelmente inferiores aos relatados em estudos anteriores. Assim, é improvável que a eficácia do LcFM na perda de peso em idosos seja mediada por sua própria suplementação nutricional ou calórica.

O LcS é um probiótico, e seu consumo tem sido relatado como influenciador da composição da microbiota intestinal. Há relatos crescentes de que a composição

da microbiota intestinal influencia o crescimento de bebês e está envolvida no estado nutricional de idosos, sugerindo que LcS pode ter influenciado o estado nutricional do participante por meio da alteração da composição da microbiota intestinal. Com base em nossas análises, a melhora da diversidade deteriorada pode ser crucial para a manutenção do peso corporal. Idosos em cuidados de longa permanência apresentam menor diversidade bacteriana do que moradores da comunidade, que apresentam maior similaridade com adultos jovens saudáveis.

Essa disbiose com baixa diversidade bacteriana está especificamente ligada a distúrbios metabólicos, levando à maior inflamação e ao comprometimento do sistema imunológico. Recentemente, certos probióticos melhoraram a sinalização e o anabolismo da insulina em camundongos jovens por meio da modulação do sistema imunológico intestinal, que é fundamental para a ativação do domínio de oligomerização de nucleotídeos 2 (NOD2) por componentes da parede celular bacteriana. LcS induz a expressão de NOD2 em macrófagos, o que foi proposto como o mecanismo subjacente ao efeito inibitório de LcS na doença inflamatória intestinal. Além disso, em um modelo animal de obesidade, LcS melhora a sinalização da insulina.

## ÍNDICES SANGÜÍNEOS

A ação prejudicada da insulina contribui para a fragilidade em adultos mais velhos. Essas descobertas apoiam fortemente nossa hipótese de que LcS pode ter a capacidade de suprimir a perda de peso em adultos mais velhos. Por outro lado, não houve melhora nos índices nutricionais sanguíneos após a inter-

## CONSUMO EM LONGO PRAZO PODE MELHORAR ESTADO NUTRICIONAL DOS IDOSOS

Os resultados deste estudo preliminar sugerem que o consumo em longo prazo de LcFM pode melhorar o estado nutricional dos idosos mais velhos. No entanto, este estudo também tem algumas limitações, como ter sido conduzido de forma aberta e não randomizada. Além disso, como a eficácia de LcFM foi avaliada por uma análise de subgrupo *post-hoc*, foi difícil excluir o risco de viés. Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e com antecedentes pareados é necessário para confirmar os presentes resultados. Além disso, este estudo não avaliou os efeitos de LcFM na massa muscular esquelética e na função motora. Estudos futuros com essas avaliações adicionais ajudariam a esclarecer os efeitos de LcFM não apenas no estado nutricional, mas também no declínio da função física e na fragilidade.

Em conclusão, este estudo preliminar indica que a ingestão contínua de LcFM por um ano pode reduzir o risco de perda de peso  $\geq 5\%$ , o que é um marcador de risco de desnutrição. Essas descobertas fornecem uma nova abordagem aos desafios enfrentados por uma sociedade em envelhecimento para manter o peso e prevenir a desnutrição em idosos. Este estudo foi financiado pelo Instituto Benesse de Pesquisa sobre KAIGO (Cuidados Contínuos) e pela Yakult Honsha Co., Ltd. O artigo 'Effect of long-term consumption of *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota-fermented milk on weight loss in the institutionalized oldest old: an exploratory study' foi publicado na *Bioscience of Microbiota, Food and Health* – Vol. 44 (3), 205-214, 2025 – doi: 10.12938/bmfh.2024-073. •



## LcFM

venção com LcFM. Este resultado não é consistente com o efeito da ingestão de LcFM sobre o peso corporal. No presente estudo, o número de participantes cujos parâmetros sanguíneos puderam ser avaliados foi consideravelmente menor do que o de indivíduos cujos pesos corporais foram analisados, o que pode ter influenciado os resultados dos parâmetros sanguíneos.

Em relação aos índices nutricionais sanguíneos, descobriu-se que os participantes sem perda de peso  $\geq 5\%$  tiveram declínios suprimidos nesses índices em comparação com aqueles com perda de peso  $\geq 5\%$ . Uma tendência semelhante foi observada nos subgrupos com menor nível de necessidades de cuidados e menor IMC. Assim, nesses subgrupos a supressão da perda de peso corporal provavelmente manteve os marcadores sanguíneos. Curiosamente, a eficácia do LcFM foi detectada apenas nesses subgrupos.

Estudos futuros podem ser capazes de demonstrar a eficácia dos marcadores nutricionais sanguíneos modificando o desenho do estudo, embora não tenham sido encontradas diferenças intergrupais nos marcadores nutricionais sanguíneos no presente estudo. Como os dados sanguíneos foram obtidos de apenas aproximadamente metade de todos os participantes neste estudo, modificações são necessárias para melhorar o rendimento dos dados sanguíneos, como a realização de exames de sangue independentemente dos exames de saúde anuais.



# CONDUTO REGENERA NERVOS LESIONADOS

## DISPOSITIVO IMPRESSO EM 3D PODERÁ SER FABRICADO COM AS MEDIDAS AJUSTADAS DE ACORDO COM A LESÃO

Fernanda Ortiz  
Especial para Super Saudável

**N**ervos periféricos são extensões do sistema nervoso que se ramificam a partir do cérebro e da medula espinhal. Quando lesionados por traumas, cortes ou compressões, podem levar à perda muscular e das funções corporais. O tratamento padrão é o autoenxerto, que consiste na retirada de um nervo saudável do corpo para substituir o segmento danificado. Apesar de eficaz, o procedimento pode provocar resultados variáveis e déficits sensoriais e motores persistentes. Para transpor essas limitações, pesquisadores do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp), em São Paulo, desenvolveram um conduto neuroprotetor por impressão tridimensional (3D) fabricado sob medida. Composto por biopolímeros e hidrogel, o conduto conecta as extremidades do nervo lesionado e estimula sua regeneração por meio da liberação controlada de substâncias bioativas.

“Após a implantação e conexão das extremidades do nervo lesionado, o dispositivo libera proteínas neuroprotetoras de forma prolongada e cria um microambiente favorável à regeneração do nervo”, descreve o pesquisador Diego Noe Rodriguez Sanchez, do Laboratório de Regeneração Nervosa do IB-Unicamp, um dos criadores da tecnologia – que tem como coautor o professor doutor Alexandre Leite



Arquivo pessoal

DIEGO NOE RODRIGUEZ SANCHEZ

Rodrigues de Oliveira, coordenador do Laboratório de Regeneração Nervosa do IB-Unicamp. Personalizado de acordo com as características específicas da lesão (diâmetro e comprimento), o dispositivo é uma espécie de prótese tubular que se destaca pela praticidade e rápida fabricação. Ademais, garante melhor integração com os tecidos do paciente com redução do tempo de cirurgias e capacidade para ficar armazenado por semanas sem perder as propriedades.

Além de garantir a absorção natural pelo organismo sem causar reações adversas, os testes mostraram que houve melhora na recuperação sensorial e motora 12 semanas após a implantação em uma lesão grave de nervo periférico em animais experimentais. “Também foi registrada preservação da função eletrofisiológica e regeneração morfológica e ultraestrutural do nervo afetado”, resalta o pesquisador. Para o processo de impressão 3D do conduto nervoso foram utilizados policaprolactona (PCL) – polímero sintético biodegradável – e gelatina metacrilóil (GelMA) integrada a um fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2) termoestável. •

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



# O PODER DO PERDÃO PARA A SAÚDE

PERDOAR REDUZ O ESTRESSE CRÔNICO, A ANSIEDADE E A PRESSÃO ARTERIAL, MELHORA O SONO E LEVA AO BEM-ESTAR

*Fernanda Ortiz  
Especial para Super Saudável*

**O** perdão é descrito como uma atitude consciente de se libertar e um caminho para abandonar a mágoa e o ressentimento, curando as feridas abertas por ofensas, erros ou traições – tanto as cometidas por outra pessoa quanto por si mesmo. Quando praticado, esse ‘remédio para a alma’ pode trazer benefícios significativos para a saúde física e mental. Achados na literatura indicam que, além de reduzir o estresse crônico, os sintomas de ansiedade e a pressão arterial, o perdão pode melhorar a qualidade do sono e o bem-estar integral. Apesar de parecer simples, o ato de perdoar verdadeiramente nem sempre é uma tarefa fácil, especialmente diante de situações muito dolorosas. Portanto, perdoar envolve muito mais do que esquecer e se baseia na compreensão de que esse é um processo íntimo, delicado e, por vezes, moroso para que o indivíduo possa liberar o peso emocional e encontrar a paz interior.

De acordo com o médico urologista e doutor em Ciências Médicas José Genilson Alves Ribeiro, vice-diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (FM-UFF) e professor da Disciplina Medicina e Espiritualidade na Instituição, o perdão é muito mais do que uma simples atitude. “Perdoar é um processo de equilíbrio mental e espiritual que busca cessar um ressentimento tóxico, que geralmente vem acompanhado



JOSÉ GENILSON ALVES RIBEIRO



CHRISTIAN DUNKER

de outras sensações negativas”, observa. Portanto, perdoar requer habilidade, reconhecimento da dor, autoperdão, decisão consciente, compaixão, generosidade, libertação e cura. Em suma, perdoar racionalmente possibilita deixar rancores no passado e aplicar a força vital em questões que, de fato, auxiliam o bem-estar e a prosperidade pessoal.

Culturalmente, a definição de perdão possui uma conotação subjetiva e moral, ou seja, um ato de transformação que resgata e, de certa forma, torna as pessoas melhores. Entretanto, psiquicamente vai além, pois o verdadeiro perdão envolve reparação. “Podemos nos sentir culpados ou vítimas de atos, palavras ou pensamentos, mas, para perdoar, é preciso reconstruir a experiência. Esse processo ocorre por meio da retomada específica e rigorosa dos afetos que estavam envolvidos, do cuidado, das intenções, dos valores, do confronto entre versões e das consequências geradas”, avalia o psicólogo e psicanalista Christian Dunker, professor titular do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IP-USP). Contudo, o perdão não anula

a responsabilidade das ações passadas, embora seja uma escolha o deixar de lado a carga emocional negativa e aprender com a experiência.

O cardiologista Álvaro Avezum Júnior, diretor científico do Departamento de Espiritualidade e Medicina Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEMCA-SBC) e do Centro Internacional de Pesquisa do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em São Paulo, acentua que somente o perdão verdadeiro – que muda os sentimentos em relação ao indivíduo agressor ou traidor – possibilitará



# FÍSICA E MENTAL



Fotos: Arquivo pessoal

ÁLVARO AVEZUM JÚNIOR

o progresso para a cura emocional. “Na espiritualidade, este é um processo de libertação que beneficia mais quem perdoa do que quem é perdoado. Além disso, pode ser um catalisador para a transformação pessoal, o amor-próprio e o autoa-

colhimento, essenciais para perspectivas mais positivas, para a cura emocional e a reconciliação interna”, descreve. Quando concretizado, o perdão também é determinante para a evolução espiritual.

Os especialistas lembram que perdoar é uma escolha e uma lição a ser aprendida que requer cuidado e paciência. “Ainda que pareça simples, para muitas pessoas perdoar é uma decisão difícil. Falta de reconhecimento da culpa, medo da repetição, expectativas não atendidas, traumas envolvidos ou a ausência de um pedido de desculpas também podem dificultar esse processo e até mesmo causar adoecimento”, analisa o médico José Genilson Alves Ribeiro. Neste contexto, o auto-perdão torna-se ainda mais difícil, pois requer reconhecer os próprios erros ou comportamentos, liberando-se da culpa e do arrependimento.

Assim, substituir sentimentos negativos por compaixão, otimismo e empatia é um dos propósitos do perdão. “Perdoar não reflete fraqueza, mas maturidade emocional e espiritual, resiliência e disposição para evoluir”, resume o médico Álvaro Avezum Júnior. Esse aprendizado visa demonstrar que o indivíduo precisa compreender o posicionamento de quem deve desculpas e trabalhar o orgulho. Ademais, é preciso considerar as consequências, especialmente quando o perdão envolve familiares, colegas de trabalho ou pessoas que impactem as interações íntimas. O cardiologista afirma que, caso nenhuma dessas atitudes seja suficiente, um profissional da saúde mental poderá oferecer um espaço seguro para explorar sentimentos e desenvolver mecanismos saudáveis para que o indivíduo possa lidar com essas emoções.

## RESSENTIMENTOS LEVAM AO ADOECIMENTO

A dificuldade de perdoar pode levar a um processo de adoecimento, pois, quando o ressentimento se torna tóxico e persistente, provoca uma alteração no eixo hipotálamo-hipofisário – responsável pela integração dos sistemas nervoso e endócrino. “Quando alterado, esse eixo pode causar estresse crônico e afetar o sistema imunológico, sendo um fator de risco para problemas que impactam a saúde física e mental”, explica o médico José Genilson Alves Ribeiro. Esses sentimentos emocionalmente desgastantes, ‘ruminados’ muitas vezes por anos, impedem o indivíduo de seguir adiante, dar um novo passo na vida e se libertar dessas amarras que causam dor, tristeza e ansiedade.

O cardiologista Álvaro Avezum Júnior acrescenta que achados na literatura apontam que existe uma associação entre indivíduos sem disposição ao perdão e doenças cardiovasculares. Por exemplo, sempre que uma situação ainda não perdoada é recordada, no corpo físico o evento é todo revivido. Essas memórias causam uma descarga de adrenalina e do hormônio cortisol que liberam marcadores nocivos ao equilíbrio interno, levando ao aumento da frequência cardíaca, à vasodilatação e hipertensão arterial. Quando associados a hábitos de vida pouco saudáveis, esses eventos podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, especialmente em indivíduos predispostos. “Se isso ocorre ocasionalmente não há com o que se preocupar. No entanto, se o episódio é lembrado com regularidade, bombardeia o corpo com hormônios e marcadores que prejudicam o bem-estar, causam estresse crônico e aumentam o risco de um ataque cardíaco”, alerta.

Em contrapartida, o ato de perdoar tem um fator protetivo para a saúde e para uma vida mais plena. De acordo com os especialistas, a literatura e a prática clínica sugerem que quando a culpa, o ressentimento e o rancor são absoldidos através do perdão, o corpo responde positivamente. Por exemplo, a redução do estresse em decorrência dos baixos níveis de cortisol – que são mais altos quando alimentados por pensamentos negativos – previne o risco de processos metabólicos, como o diabetes, e de hipertensão arterial, protegendo a saúde cardiovascular. Além disso, ocorre uma melhora na qualidade do sono e na fadiga, assim como o fortalecimento do sistema imunológico. Juntos, esses fatores contribuem para a saúde integral e podem ter um impacto positivo, inclusive na longevidade.

Além da saúde física, o perdão traz benefícios significativos para a saúde mental e relacional, assim como à vida em família. O psicólogo e psicanalista Christian Dunker afirma que quando sintomas baseados em ressentimentos e na negação, de ódio, vitimismo ou culpa são liberados, o indivíduo se sente mais leve e emocionalmente equilibrado – tanto o que perdoa quanto o que é perdoado. “Além disso, pode apresentar melhora na autoestima, na autoconfiança, na saúde emocional e até mesmo no fortalecimento de relacionamentos, seja restaurando a confiança ou deixando partir aqueles que não agregam mais valor, abrindo espaço para novas conexões”, reforça. Todos esses aspectos contribuem para o bem-estar e a saúde mental, pois estão envolvidos na superação do sofrimento, no controle da raiva e do rancor, sintomas geralmente associados à ansiedade e à depressão. •

# YAKULT PÊSSEGO É A NOVIDADE

PRIMEIRA VERSÃO COM SABOR DE FRUTA DO LEITE FERMENTADO JÁ ESTÁ DISPONÍVEL NA VENDA DOMICILIAR E NOS SUPERMERCADOS

*Adenilde Bringel*

**P**ara atender ao desejo de parte dos consumidores e conquistar novos clientes, a Yakult do Brasil lançou, em setembro, a primeira versão do Leite Fermentado Yakult com sabor de fruta do País. O Yakult Pêssego, inédito no Brasil,

contém o probiótico *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) – cepa exclusiva da multinacional japonesa – e está disponível em todo o País, tanto por meio dos canais de venda domiciliar quanto nas diferentes redes de supermercados e no comércio em geral. A unidade brasileira segue a tendência das filiais da Europa e da Ásia, que lançaram o produto em maio e agosto de 2024, respectivamente.

O objetivo da Yakult com esse produto inovador é conquistar novos clientes, além de incentivar e ampliar o consumo do leite fermentado com sabor de pêssego. De acordo com o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto, diversas pesquisas realizadas pela empresa identificaram um desejo dos consumido-

res brasileiros de terem uma versão do Leite Fermentado Yakult com sabor de fruta. “Portanto, decidimos trazer para o Brasil o Yakult Pêssego, que teve grande sucesso na Europa e na Ásia desde o ano passado”, afirma.

O presidente acentua, ainda, que o Yakult Pêssego reforça o compromisso da Yakult de estar sempre atualizando o portfólio de produtos para seguir agradando aos milhões de consumidores que são fiéis à marca há 57 anos no Brasil. Com este lançamento, a Yakult também reforça os princípios do fundador da empresa, Dr. Minoru Shirota, de oferecer produtos com LcS para o maior número de pessoas e, assim, contribuir para o bom funcionamento do intestino.



## UMA HISTÓRIA DEDICADA À SAÚDE E À CIÊNCIA DA VIDA



Quando o médico e pesquisador Minoru Shirota começou a fazer pesquisas sobre bactérias intestinais na Universidade de Kyoto, no começo da década de 1930, sua grande preocupação era ajudar a população do Japão – em especial as crianças que sofriam de infecções intestinais. Porém, ao descobrir o probiótico *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) e desenvolver o Leite Fermentado Yakult, em 1935, o pesquisador acabou criando um produto que se tornaria um dos mais conhecidos e icônicos no mundo. Carro-chefe da multinacional japonesa há 90 anos, o Leite Fermentado Yakult é consumido diariamente por mais de 38 milhões de pessoas em 40 países e regiões.

Para que o produto estivesse acessível para o maior número de pessoas, o fundador da Yakult adotou o sistema de entrega domiciliar no Japão. A ideia era que todas as pessoas, mesmo nos lugares mais longínquos, tivessem acesso ao Leite Fermentado Yakult e aos seus benefícios para a saúde. Quando a empresa começou seu processo de expansão internacional, em 1964, e passou a inaugurar fábricas em diversos países, de vários continentes, o sistema porta a porta continuou a ser adotado. O Brasil recebeu a terceira fábrica no mundo há 57 anos – a primeira fora da Ásia – e, desde então, também atua com venda domiciliar.

# DA MARCA

“A filosofia do fundador da Yakult sempre incluiu conceitos de Medicina Preventiva, pois ele acreditava que um intestino saudável poderia contribuir para a longevidade”, lembra o presidente da filial brasileira, Atsushi Nemoto. Nas últimas décadas, os cientistas têm confirmado que os trilhões de bactérias que compõem a microbiota intestinal são realmente fundamentais para a saúde física. Mais recentemente, com a descoberta do eixo microbiota-intestino-cérebro, os estudos passaram a mostrar que a microbiota também é importante para a saúde mental.

Cada frasco de 80g do Yakult Pêssego contém 16 bilhões do probiótico *Lactobacillus casei* Shirota – mesma quantidade presente no Leite Fermentado Yakult lançado em 1935 no Japão e em 1968 no Brasil. Esta cepa probiótica exclusiva da multinacional japonesa foi descoberta em 1930 pelo cientista Minoru Shirota, médico sanitário pioneiro no campo da microbiologia, e está presente em todas as versões de leite fermentado da marca ao redor do mundo. “O doutor Minoru Shirota era um defensor da Medicina Preventiva e



uma das suas grandes preocupações era oferecer um produto que pudesse auxiliar na prevenção das doenças por meio da saúde intestinal”, relata o presidente da Yakult do Brasil.

## CAMPANHA

Para apresentar o Yakult Pêssego, a empresa desenvolveu ações de degustação nas principais lojas do varejo. Além disso, foram desenvolvidas ações de *sampling*, com distribuição de amostras do produto para incentivar a experimentação e o consumo. A campanha de lançamento incluiu, ainda, veiculação na TV aberta, internet, painéis digitais em espaços públicos e *merchandising* em programas de televisão voltados ao público em geral. •



Ao longo desses 90 anos de lançamento do Leite Fermentado Yakult, o probiótico *Lactobacillus casei* Shirota tem sido intensamente estudado por cientistas de várias partes do mundo. Essas pesquisas, realizadas particularmente na Ásia e na Europa, têm demonstrado que o probiótico da Yakult contribui para a saúde do trato gastrointestinal. “Essas pesquisas têm comprovado cientificamente tudo o que o doutor Minoru Shirota afirmava: que o LcS ajuda a aumentar o número de bactérias benéficas e, consequentemente, melhora a saúde intestinal e do organismo como um todo”, acentua o presidente da Yakult do Brasil.

Por conseguir chegar vivo e em maior

quantidade ao intestino, o *Lactobacillus casei* Shirota promove uma atividade intestinal mais saudável. Na microbiota intestinal, este probiótico produz vários metabólitos, entre os quais o ácido lático, responsável por melhorar o ambiente intestinal e, consequentemente, facilitar a digestão dos alimentos e ajudar na absorção dos nutrientes. Além disso, a diminuição do pH intestinal contribui para suprimir a proliferação de bactérias nocivas no ambiente intestinal. A saúde da microbiota intestinal pode ser afetada por fatores como estresse, ingestão desequilibrada de alimentos, uso de antibióticos e laxantes, infecções bacterianas, envelhecimento e mudanças ambientais, entre outros.

## PROBIÓTICO

Em agosto de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – órgão regulador de alimentos e medicamentos no Brasil – voltou a confirmar a alegação de propriedade funcional do probiótico *Lactobacillus casei* Shirota contido em todas as versões de leites fermentados da marca Yakult. A primeira alegação da ANVISA foi em 2001. Desta forma, as embalagens (pack de seis frascos) do Leite Fermentado Yakult, Yakult 40, Yakult 40 *light* e do novo Yakult Pêssego trazem a informação de que ‘o leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* Shirota pode contribuir com a saúde do trato gastrointestinal’. •

UMA ROTA DE PRAIAS E NATUREZA EXUBERANTE

A Rota Verde Azul é um roteiro turístico que une quatro destinos: Ilhabela e Ubatuba (São Paulo), Angra dos Reis e Paraty (Rio de Janeiro). As quatro cidades litorâneas localizadas em um percurso de quase 400km de costa são repletas de praias deslumbrantes, natureza exuberante e rica cultura e gastronomia. **Ilhabela** é conhecida como a Capital da Vela e é um dos únicos municípios-arquipélagos marinhos brasileiros. A cidade possui mais de 100 cachoeiras e cerca de 40 praias, algumas paradisíacas e com acesso apenas com veículos 4x4 como Castelhanos – considerada uma das mais belas do Brasil. A **Estância Balneária de Ubatuba** tem mais de 100 praias catalogadas, distribuídas ao longo de mais de 80km de costa. Algumas oferecem mar calmo, outras são ideais para a prática de surf e de outros esportes aquáticos, e algumas praias ainda são desertas. Saiba mais em [www.turismoilhabela.com](http://www.turismoilhabela.com) e [www.turismo.ubatuba.sp.gov.br](http://www.turismo.ubatuba.sp.gov.br).



ILHABELA É CONSIDERADA A 'CAPITAL DA VELA'



UBATUBA TEM MAIS DE 100 PRAIAS CATALOGADAS

Depositphotos/TaniaBertoni

Depositphotos/Cristian\_Lourenco



ANGRA DOS REIS POSSUI 365 ILHAS E 2 MIL PRAIAS

Depositphotos/rmmunes



PARATY PRESERVA AS RUAS DE PEDRA DESDE A FUNDAÇÃO

Depositphotos/kura

**Angra dos Reis** é famosa pelo cenário natural composto de 365 ilhas e mais de 2 mil praias, além de montanhas cobertas de Mata Atlântica, cachoeiras, rios e vegetação que contrasta com o azul do mar. A Ilha Grande é um dos destinos mais conhecidos. A região oferece diversas atividades ao ar livre, como mergulho, *trekking* e passeios de barco, assim como um rico patrimônio histórico. Fundada no século XVI, **Paraty** é o primeiro sítio misto do Brasil na lista do Patrimônio Mundial reconhecido pela Unesco. A cidade colonial de ruas de pedra da época da fundação é um convite ao descanso em meio à natureza, e também oferece aos visitantes cerca de 60 praias e 65 ilhas em sua baía, acessíveis por barco, lancha ou trilha. Entre os destaques estão as praias do Sono, do Cachadaço e do Meio, na região de Trindade, além de Jabaquara e Pontal, mais próximas do centro histórico. Saiba mais em [www.angradosreiturismo.com.br](http://www.angradosreiturismo.com.br) e [www.paraty.com.br](http://www.paraty.com.br).



QUER RECEBER A REVISTA?

Os profissionais da saúde que desejarem receber a revista Super Saudável devem enviar dados pessoais, Conselho Regional e especialidade para o e-mail [cacy@yakult.com.br](mailto:cacy@yakult.com.br)

Quem já recebe deve manter o cadastro com os dados atualizados. Todas as edições estão disponíveis nos sites [www.yakult.com.br](http://www.yakult.com.br) e [www.revistasupersaudavel.com.br](http://www.revistasupersaudavel.com.br)

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](mailto:adbringel@companhiadeimprensa.com.br)  
Ligue para (11) 4432-4000

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

**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.



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

Saúde Global em Harmonia

**Yakult**



# CHEGOU

## YAKULT SABOR

# PÊSSEGO

新しい!!!  
**NOVO!**



**16 BILHÕES**  
DO EXCLUSIVO PROBIÓTICO  
**LACTOBACILLUS**  
**CASEI SHIROTA**



O MESMO BEM-ESTAR QUE TODO MUNDO AMA, AGORA COM NOVO SABOR!

# EXPERIMENTE!