



INTERNATIONAL  
INTEGRALIZE  
SCIENTIFIC

**ed.24**

JUNHO/2023

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-520



INTERNATIONAL  
INTEGRALIZE  
SCIENTIFIC

**ed.24**

JUNHO/2023

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-520



# INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca da EDITORA INTEGRALIZE, (SC) Brasil

International Integralize Scientific. 24ª ed. Junho/2023. Florianópolis - SC

Periodicidade Mensal

Texto predominantemente em português, parcialmente em inglês e espanhol

ISSN/2675-5203

1 - Ciências da Administração

2 - Ciências Biológicas

3 - Ciências da Saúde

7 - Linguística, Letras e Arte

8 – Ciências Jurídicas

4 - Ciências Exatas e da Terra

5 - Ciências Humanas/ Educação

6 - Ciências Sociais Aplicadas

9 – Tecnologia

10 – Ciências da Religião /Teologia

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-5203



# INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC

**Dados Internacionais de  
Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca da Editora Integralize - SC – Brasil**

Revista Científica da EDITORA INTEGRALIZE- 24ª ed. Junho/2023  
Florianópolis-SC

## **PERIODICIDADE MENSAL**

Texto predominantemente em Português,  
parcialmente em inglês e espanhol.  
ISSN/2675-5203

1. Ciências da Administração
2. Ciências Biológicas
3. Ciências da Saúde
4. Ciências Exatas e da Terra
5. Ciências Humanas / Educação
6. Ciências Sociais Aplicadas
7. Ciências Jurídicas
8. Linguística, Letras e Arte
9. Tecnologia
10. Ciências da Religião / Teologia

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675 - 520



# INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC

## EXPEDIENTE

**INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC**

ISSN/2675-5203

É uma publicação mensal, editada pela  
EDITORA NTEGRALIZE | Florianópolis - SC

Florianópolis-SC

Rodovia SC 401, Bairro Saco Grande, CEP 88032-005.

**Contato: (48) 99175-3510**

**<https://www.integralize.online>**

### **Diretor Geral**

Luan Trindade

### **Diretor Financeiro**

Bruno Garcia Gonçalves

### **Diretora Administrativa**

Vanessa Sales

### **Diagramação**

Balbino Júnior

### **Conselho Editorial**

Marcos Ferreira

### **Editora-Chefe**

Dra. Vanessa Sales

### **Editor**

Dr. Diogo de Souza dos Santos

### **Bibliotecária**

Rosangela da Silva Santos Soares

### **Revisores**

Dr. Antônio Jorge Tavares Lopes

Dra. Arethuzza Karla A. Cavalcanti

Dr. Tiago Moy

Dra. Gleice Franco Martins

Permitida a reprodução de pequenas partes dos artigos, desde que citada a fonte.



**INTERNATIONAL  
INTEGRALIZE  
SCIENTIFIC**

**INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC  
ISSN / 2675-5203**

É uma publicação mensal editada pela  
EDITORA INTEGRALIZE.  
Florianópolis – SC  
Rodovia SC 401, 4150, bairro Saco Grande, CEP 88032-005  
Contato (48) 4042 1042  
<https://www.integralize.online/acervodigital>

**EDITORA-CHEFE**  
Dra. Vanessa Sales

Os conceitos emitidos nos artigos são de  
responsabilidade exclusiva de seus Autores.

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-520



INTERNATIONAL  
INTEGRALIZE  
SCIENTIFIC

# CIÊNCIAS DA SAÚDE

HEALTH SCIENCES

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675 - 520

**JUNHO – CIÊNCIAS DA SAÚDE**

<b>PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ENDOMETRIOSE: ALGUMAS IMPLICAÇÕES.....</b>	<b>09</b>
Autor: <b>Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja</b>	
Orientadora: <b>Rosa Maria Braga Lopes de Moura</b> - <a href="http://lattes.cnpq.br/1198252075678764">http://lattes.cnpq.br/1198252075678764</a>	
EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ENDOMETRIOSIS: SOME IMPLICATIONS	
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENDOMETRIOSIS: RESUMEN DE ALGUNAS IMPLICACIONES	
<b>AÇÃO POTENCIAL DA INOSINA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....</b>	<b>15</b>
Autor: <b>Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja</b>	
Orientadora: <b>Rosa Maria Braga Lopes de Moura</b> - <a href="http://lattes.cnpq.br/1198252075678764">http://lattes.cnpq.br/1198252075678764</a>	
POTENTIAL ACTION OF INOSINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE	
POTENCIAL ACCIÓN DE LA INOSINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	
<b>FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: IMPLICAÇÕES ETIOLÓGICAS .....</b>	<b>23</b>
Autor: <b>Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja</b>	
Orientadora: <b>Rosa Maria Braga Lopes de Moura</b> - <a href="http://lattes.cnpq.br/1198252075678764">http://lattes.cnpq.br/1198252075678764</a>	
PATHOPHYSIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL IMPLICATIONS	
FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: IMPLICACIONES ETIOLÓGICAS	
<b>GESTÃO ASSISTENCIAL NO CONTEXTO HOSPITALAR.....</b>	<b>36</b>
Autor: <b>Silvio Cesar Nogueira Rabelo</b>	
Orientadora: <b>Rosa Maria Braga Lopes de Moura</b> - <a href="http://lattes.cnpq.br/1198252075678764">http://lattes.cnpq.br/1198252075678764</a>	
CARE MANAGEMENT IN THE HOSPITAL CONTEXT	
GESTIÓN DEL CUIDADO EN EL CONTEXTO HOSPITALARIO	
<b>POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS: QUAIS SUAS IMPLICAÇÕES?.....</b>	<b>42</b>
Autor: <b>Mauro Luis Melo Pinto</b>	
THERAPEUTIC POTENTIAL OF ESSENTIAL OILS: WHAT ARE THEIR IMPLICATIONS?	
POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS ACEITES ESSENCIALES: ¿CUÁLES SON SUS IMPLICACIONES?	
<b>A TÉCNICA ILIB EM PACIENTES PEDIÁTRICOS E SUAS IMPLICAÇÕES.....</b>	<b>49</b>
Autor: <b>Mauro Luis Melo Pinto</b>	
THE ILIB TECHNIQUE IN PEDIATRIC PATIENTS AND ITS IMPLICATIONS	
LA TÉCNICA ILIB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SUS IMPLICACIONES	
<b>USO DO OZÔNIO MEDICINAL PARA TRATAMENTO DAS DORES NAS DESORDENS MUSCULOESQUELÉTICAS .....</b>	<b>56</b>
Autores: <b>Mauro Luis Melo Pinto e Tatiana Vespiano</b>	
USE OF MEDICINAL OZONE TO TREAT PAIN IN MUSCULOSKELETAL DISORDERS	
USO DE OZONO MEDICINAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS	
<b>EFEITOS DA OZONIOTERAPIA NA PARALISIA CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....</b>	<b>66</b>
Autor: <b>Mauro Luis Melo Pinto e Maria Clara Nascimento Piranda Melo</b>	
EFFECTS OF OZONE THERAPY ON CEREBRAL PALSY: AN INTEGRATIVE REVIEW	
EFECTOS DE LA OZONOTERAPIA EN LA PARÁLISIS CEREBRAL: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA	

- HIDROZONIOTERAPIA E DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA, QUAL A SUA RELAÇÃO?.....76**  
 Autor: **Mauro Luis Melo Pinto e Vanessa de Castro Carvalhal**  
 HYDROZONIX THERAPY AND HAND-FOOT-MOUTH DISEASE, WHAT IS YOUR RELATIONSHIP?  
 HIDROZONOTERAPIA Y ENFERMEDAD BOCA-MANO-PIE, ¿CUAL ES TU RELACIÓN?
- EFEITOS DA OZONIOTERAPIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN.....84**  
 Autor: **Mauro Luis Melo Pinto e Maria Clara Nascimento Piranda Melo**  
 EFFECTS OF OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DOWN' SYNDROME  
 EFECTOS DE LA OZONOTERAPIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN
- ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DA GLABELA ..... 92**  
 Autora: **Daiane Schmitt Dutra**  
 ALTERNATIVES FOR TREATMENT OF GLABELLA  
 ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE GLABELA
- ASSOCIAÇÃO DE RADIOFREQUÊNCIA E MICROAGULHAMENTO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL ..102**  
 Autora: **Daiane Schmitt Dutra**  
 ASSOCIATION OF RADIOFREQUENCY AND MICRONEEDLING IN FACIAL REJUVENATION  
 ASOCIACIÓN DE RADIOFRECUENCIA Y MICRONEED EN REJUVENECIMIENTO FACIAL

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ENDOMETRIOSE: ALGUMAS IMPLICAÇÕES**  
**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ENDOMETRIOSIS: SOME IMPLICATIONS**  
**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENDOMETRIOSIS: RESUMEN DE ALGUNAS**  
**IMPLICACIONES**

Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja  
guizampa2@hotmail.com

PANTOJA, Guilherme Ignacio Zambrano. **Perfil epidemiológico da endometriose: Algumas implicações.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.27, p. 09 – 14, setembro/2023. ISSN/2675 – 5203.

**Orientadora: Rosa Maria Braga Lopes de Moura** - <http://lattes.cnpq.br/1198252075678764>

### RESUMO

A endometriose acomete cerca de 8 milhões de mulheres no Brasil e, para o triênio 2023 a 2025, são esperados mais de 7 mil novos casos. A doença afeta de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, o que representa cerca de 180 milhões de mulheres ao redor do mundo. Segundo o Ministério da Saúde, uma em cada 10 mulheres no Brasil sofre com os sintomas da doença, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública. Os sintomas mais comuns são dor pélvica e infertilidade que podem estar relacionados à atividade inflamatória intensa e à distorção da anatomia pélvica devido a aderências e fibrose. Há mais de 20 anos que os profissionais da saúde vem se preocupando cada vez mais com a sintomatologia referida, de forma cada vez mais frequente, pelas mulheres, durante sua consulta, com relação à dor pélvica intensa, dispareunia e dificuldade de conseguir a gravidez. Considerando as controvérsias relacionadas à endometriose, assim como a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico precoce e manejo clínico assertivo, ainda há um déficit de informações relacionadas ao perfil epidemiológico da doença. Desse modo, o reconhecimento da epidemiologia da endometriose, os sintomas mais frequentes e as comorbidades associadas à doença podem permitir aos profissionais de saúde melhorar sua capacidade diagnóstica. Diante do exposto, o presente estudo investigou o perfil epidemiológico da endometriose bem com o propósito de auxiliar no diagnóstico e no tratamento. Para tanto, a metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica realizada nos bancos de dados das bases Lilacs, Scielo e Google Scholar.

**Palavras-chave:** Endometriose. epidemiologia. incidência. prevalência.

### SUMMARY

Endometriosis is a chronic inflammatory gynecological condition characterized by the benign proliferation of endometrial-like tissue outside the uterine cavity. Endometriosis affects about 8 million women in Brazil and, for the three-year period 2023 to 2025, more than 7 thousand new cases are expected. The disease affects 6% to 10% of women of reproductive age, which represents about 180 million women around the world. According to the Ministry of Health, one in every 10 women in Brazil suffers from the symptoms of the disease, recognized by the World Health Organization (WHO) as a public health problem. The most common symptoms are pelvic pain and infertility which may be related to intense inflammatory activity and distortion of the pelvic anatomy due to adhesions and fibrosis. For more than 20 years, health professionals have been increasingly concerned with the symptoms reported more and more frequently by women during their consultations, in relation to severe pelvic pain, diagnosis and difficulty in achieving pregnancy, and we found that endometriosis, which is a chronic inflammatory gynecological condition characterized by benign proliferation of endometrial-like tissue outside the uterine cavity, is one of the most frequent causes. Considering the controversies related to endometriosis, as well as the difficulty in establishing an early diagnosis and assertive clinical management, there is still a deficit of information related to the epidemiological profile of the disease. Thus, the recognition of the epidemiology of endometriosis, the most frequent symptoms and the comorbidities associated with the disease may allow health professionals to improve their diagnostic capacity. In view of the above, the present study investigated the epidemiological profile of endometriosis with the purpose of assisting in the diagnosis and treatment. For that, the methodology used was the bibliographic review carried out in the databases of Lilacs, Scielo and Google Scholar.

**Keywords:** Endometriosis. epidemiology. incidence. prevalence.

## RESUMEN

La endometriosis afecta a cerca de 8 millones de mujeres en Brasil y, para el trienio 2023 a 2025, se esperan más de 7 mil nuevos casos. La enfermedad afecta entre el 6% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva, lo que representa alrededor de 180 millones de mujeres en todo el mundo. Según el Ministerio de Salud, una de cada 10 mujeres en Brasil padece los síntomas de la enfermedad, reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública. Los síntomas más comunes son dolor pélvico e infertilidad, que pueden estar relacionados con una intensa actividad inflamatoria y distorsión de la anatomía pélvica debido a adherencias y fibrosis. Hace más de 20 años que los profesionales de la salud vienen preocupándose cada vez más con la sintomatología referida, de forma cada vez más frecuente, por las mujeres, durante su consulta, con relación al dolor pélvico intenso, dispareunia y dificultad de conseguir el embarazo. Y encontramos que la endometriosis, que es una afección ginecológica inflamatoria crónica que caracterizada por la proliferación benigna de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad uterina es una de las más frecuentes causas. Considerando las controversias relacionadas con la endometriosis, así como la dificultad para establecer un diagnóstico precoz y un manejo clínico asertivo, aún existe un déficit de información relacionada con el perfil epidemiológico de la enfermedad. Así, el reconocimiento de la epidemiología de la endometriosis, los síntomas más frecuentes y las comorbilidades asociadas a la enfermedad puede permitir a los profesionales de la salud mejorar su capacidad diagnóstica. En vista de lo anterior, el presente estudio investigó el perfil epidemiológico de la endometriosis con el propósito de ayudar en el diagnóstico y tratamiento. Para ello, la metodología utilizada fue la revisión bibliográfica realizada en las bases de datos de Lilacs, Scielo y Google Scholar.

**Palabras clave:** Endometriosis. epidemiología. incidencia. predominio.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a endometriose como um problema de saúde pública que impactam de diferentes formas e intensidades a qualidade de vida das mulheres já que pode ser encontrado em diferentes partes do corpo com as mais variadas formas de proliferação desse tipo de tecido, e 180 milhões de mulheres no mundo em idade reprodutiva; destas, em torno de 4% são brasileiras. Uma em cada 10 mulheres no Brasil sofre com esses sintomas da endometriose, de acordo com o Ministério da Saúde.

A patologia supramencionada é caracterizada pela proliferação benigna de tecido endometrial fora da cavidade uterina, ocupando os mais diversos espaços do corpo humano, sendo encontrado até no tecido pulmonar. A doença afeta de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, o que representa cerca de 176 milhões de mulheres ao redor do mundo (BURNEY, 2012; ZONDERVAN, 2018).

Provavelmente, a endometriose é uma doença multifatorial e que outros mecanismos, como a disseminação por via linfática e sanguínea, metaplasia do epitélio celômico, células-tronco e fatores imunes e angiogênicos, desencadeiem e façam parte da progressão da doença (BURNEY, 2012). Por isso, conhecer o perfil da paciente com estes sintomas e com estes diagnósticos virou a importância dada a este problema, cada vez mais diagnosticado pela classe médica no mundo. Além disso, é uma condição de saúde sub-diagnosticada, uma vez que há um atraso de até 11 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo (AGARWAL, 2019).

Atualmente, os exames para diagnosticar esta doença é a ressonância nuclear magnética e a ultrassonografia pela via transvaginal com preparo intestinal para pesquisa de endometriose profunda, combinando este método com outros tipos de transdutores (convexo, linear com várias frequências para abordar superficialmente desde o tecido celular subcutâneo e músculos). Afinal, não há consenso sobre o critério diagnóstico e classificação de lesões de adeniose e, apesar de avanços em exames de imagem, seu reconhecimento permanece um desafio para muitos profissionais de saúde (VANNUCCINI, 2019).

O diagnóstico preciso é a base para definir o tratamento e até a abordagem cirúrgica porque os minúsculos tecidos não encontrados com tecido endometrial podem mais adiante desencadear sintomas e devido ao tamanho, podem ser encontrados em outros estudos de imagens. Daí, a importância do diagnóstico definitivo.

De acordo com a literatura, os principais sintomas da endometriose são a dismenorreia, a dor pélvica crônica e a dispareunia. O grupo de risco são as mulheres caucasianas e em idade reprodutiva, acentuando-se perto do período menstrual, onde o estrogênio está presente em maiores quantidades, e aliviando com a gravidez e com a menopausa (SOUSA, 2015). Além disso, a incidência da endometriose cresceu exponencialmente em um patamar que se tornou um problema de saúde pública, principalmente, em países com baixas taxas de natalidade.

Os mecanismos através dos quais essa doença leva à infertilidade permanece incompletamente entendidos, mas incluem distorção da anatomia tubária, qualidade oocitária reduzida, resistência à progesterona e, até mesmo, alterações da receptividade endometrial (FEBRASGO, 2017). Já que o tecido endometrial é encarregado de ser o espaço da concepção para continuar o desenvolvimento do embrião e o futuro feto.

O processo inflamatório crônico provocado pela endometriose pélvica envolve uma síndrome complexa relacionada ao ciclo do estrogênio no organismo feminino, alterando o comportamento do tecido endometrial com suas células mesenquimais anormais, levando ao extravasamento retrógrado para a cavidade abdominal inferior. E dessa forma, se explica o quadro clínico de dor e muitas vezes, da infertilidade (BULUN et al, 2019). Sendo que se encontra este tecido em todo o abdome, afetando desde estruturas musculares, aponeuroses, tecido celular subcutâneo, vísceras, reto e outras áreas do intestino. Assim, a aderência dessas estruturas causam dor intensa e intermitente devido aos movimentos intestinais incessantes.

Tendo em vista que a patologia supracitada é considerada um problema de saúde pública pela OMS, o presente estudo investigou o perfil epidemiológico das mulheres brasileiras com endometriose com o propósito de auxiliar no diagnóstico e no tratamento. Para tanto, a metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica realizada nos bancos de dados das bases Lilacs, Scielo e Google Scholar.

## **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO: CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Foram registradas 119.467 internações por endometriose entre 2013 e 2022. O maior número foi registrado no ano de 2015, 15.061. Em 2013 e 2022 o número de internações na região sudeste foi de 5.755 e 5.843, respectivamente. O total de internações por endometriose na região sudeste do Brasil, a qual é formada pelos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo, corresponde a 41,76% do total de internações notificadas. Os estados com os maiores números de casos foram São Paulo, 21.200, e Minas Gerais, 20.587 (BRASIL, 2023). Esses estados possuem uma grande percentagem de habitantes descendentes de países da Europa.

Conforme a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a prevalência de endometriose na população feminina em idade reprodutiva é cerca de 5% a 10%. (FEBRASGO, 2022). Portanto, o perfil epidemiológico foi caracterizado por mulheres brancas na faixa etária de 40 a 49 anos e a região com maior número de casos foi a região sudeste.

De acordo com os estudos mais recentes, a endometriose afeta mais da metade das adolescentes, das mulheres adultas com dores pélvicas e mulheres com infertilidade. Por isso, é relevante compreender os mecanismos de patogênese e fisiopatológicos, na busca de terapias resolutivas e diagnósticos precoces (FEBRASGO, 2021). Daí a importância do treinamento de mais profissionais da saúde para a interpretação diagnóstica por meio das imagens e a conscientização do ensino médico dirigido a pensar nesta doença quando se recebem as pacientes se queixando destes sintomas.

Os exames de imagem bem como os marcadores biológicos, como CA-125 apesar de apresentarem especificidade significativas, não superam o diagnóstico com laparoscopia e videolaparoscopia (FEBRASGO, 2021). Exames estes que se fazem inviáveis como método de diagnóstico corriqueiro, não só pelo valor do mesmo, como por ser um exame nada específico. Por isso se utilizam outros métodos mais acessíveis à população como a ultrassonografia abdominal e transvaginal para pesquisa de endometriose profunda com preparo intestinal. Uma vez que se obtêm um diagnóstico com algum destes métodos, pode ser utilizado a videolaparoscopia.

O tratamento baseia-se no uso de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos de supressão ovariana como progestagênios, contraceptivos orais combinados (COCs), androgênios, antagonistas do GnRH e Inibidores de Aromatase (IA). E quando os sintomas perduram ou prevalecem efeitos adversos dos fármacos indica-se o tratamento cirúrgico. (ROULLIER, 2021). Muitas vezes o tratamento da crise somente se consegue com a melhora da dor com o uso de medicamentos opiáceos ou antiespasmódicos pela via endovenosa com observação por várias horas até conseguir a recuperação da paciente.

O tratamento cirúrgico, realizado por meio de videolaparoscopia ou laparotomia, é necessário em muitos casos. Conhecimento prévio sobre a extensão e a localização da doença auxilia a melhorar o planejamento perioperatório. A melhor estratégia cirúrgica é baseada nos tratamentos personalizados, com excisão total dos focos sintomáticos, evitando-se intervenções desnecessárias (KHO, 2018; KONDO, 2012).

O procedimento cirúrgico é realizado por uma equipe multidisciplinar com cirurgião gastrointestinal, cirurgião geral e cirurgião ginecologista devido aos diferentes focos ao redor do reto, dos ligamentos útero-sacro, entre outras áreas comprometidas.

Os tratamentos de primeira linha são os progestágenos por combater a progressão dos implantes ao inibir a inflamação, proliferação celular, neovascularização bem como a neurogênese. Ademais, reduzem a produção local de estradiol (REIS, 2020; VERCELLINI, 2016).

Alguns estudos têm apontado para a relação entre endometriose e um estilo de vida sedentário. A atividade física diária pode promover melhora no sistema imunológico. Além disso, exercícios predispõem à redução na secreção de estrogênio, hormônio fortemente relacionado à progressão de lesões de endometriose (BONECHER, 2014).

Estudos recentes sugerem que os sítios mais comuns de endometriose são o ovário e região reto-sigmóide e retro-cervical. Tais apresentações clínicas poderiam ser explicadas, pelo menos em parte, pela hipótese da menstruação retrógrada. Ademais, a posição ereta e o fluxo peritoneal podem ter um papel na distribuição anatômica das células endometriais regurgitadas na menstruação, contribuindo para a patogênese da endometriose profunda infiltrativa (CHAPRON, 2006).

O diagnóstico definitivo da endometriose demanda análise histopatológica. Atualmente, a ultrassonografia transvaginal tem alta sensibilidade e especificidade na detecção de endometriomas, lesões retro-cervicais e reto-sigmóideas, e foi utilizada para diagnóstico em 17,6% da nossa população. Por sua vez, a ressonância magnética também tem um papel importante na detecção de lesões profundas. Em nosso estudo, ela estabeleceu o diagnóstico em 47,7% dos casos (ABRÃO, 2007; FERREIRA, 2010).

Cabe ressaltar a importância de reconhecer o perfil epidemiológico das pacientes com endometriose para que os profissionais de saúde possam melhorar sua capacidade diagnóstica. Isto deve ser ensinado até para as enfermeiras, que muitas vezes a consulta pela enfermagem é a porta de entrada ao sistema de saúde de muitos municípios, principalmente no interior dos estados do norte e nordeste.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma doença crônica de difícil diagnóstico, dados os diversos lugares e órgão que afetam o que nos leva a considerar a importância de conhecer bem a prevalência e não só a incidência como melhor parâmetro para a análise dos aspectos epidemiológicos.

Cabe ressaltar minha experiência para asseverar a importância na formação do médico, da enfermeira e da técnica de enfermagem que em muitos municípios são estas últimas as únicas que atendem lugares de difícil acesso, como constatei durante meus 35 anos morando na Amazônia Colombiana, Brasileira e Peruana, onde não tinham atendimento médico nem de enfermeira e sim, somente, de uma técnica de enfermagem que fazia desde os partos até suturas e consultas.

Os resultados do presente estudo em consonância com os achados da literatura recente, indicam que o perfil epidemiológico foi caracterizado por mulheres brancas na faixa etária de 40 a 49 anos e a região com maior número de casos foi a região sudeste. Não podemos confirmar se o motivo é por ser uma região mais rica de recursos econômicos dos sistemas de saúde das secretarias da área nessas regiões onde contam com médicos, aparelhos de ultrassom, especialistas que podem proporcionar esses dados ou por via da raça da população desses estados.

Dado que poderia servir para um outro estudo dirigido nas regiões norte e nordeste pesquisando as condições de infraestrutura, possibilidade das pacientes serem atendidas por um grupo de profissionais da saúde com maiores capacitações e equipamentos para realizar estes diagnósticos.

Dessa forma, o diagnóstico precoce é fundamental para diminuir os impactos causados por essa patologia considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema epidemiológico de saúde pública.

As estratégias mais assertivas para o diagnóstico precoce são a formação educacional nas escolas e institutos técnicos e nas universidades onde os estudantes de medicina, enfermagem, técnicos de enfermagem, tenham uma adequada formação acadêmica que envolve o conhecimento do perfil epidemiológico das pacientes que podem estar apresentando esta doença, para não deixar passar despercebidas durante a consulta ou a triagem.

## REFERÊNCIAS

- ABRÃO MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3092-7. doi: 10.1093/humrep/dem187.
- AGARWAL SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missner SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039 182 | *FEMINA* 2022;50(3):178-83.
- BONECHER CM, Montenegro ML, Rosa E Silva JC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:4. doi: 10.1186/1477-7827-12-4.
- Bellelis, P et al. Epidemiological and BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS, 2023.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- BURNEY RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
- FERREIRA MC, Carneiro MM. Ultrasonographic aspects of endometriosis. *J Endometrial Pelvic Pain Disorder.* 2010;2(2):47-54. doi: 10.1177/228402651000200201
- KHO RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:102-10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020
- KONDO W, Ribeiro R, Trippia C, Zomer MT. [Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(6):278-84 doi: 10.1590/S010072032012000600007. Portuguese.
- REIS FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):565-85. doi: 10.1093/humupd/dmaa009.
- SOUSA, Tatiane R et al. Prevalência dos sintomas da endometriose.: Revisão Sistemática. *CES Medicina*, v. 29, n. 2, p. 211-226, 2015.
- VANNUCCINI S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
- VANNUCCINIS, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
- VERCELLINI P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105(3):734-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
- ZONDERVAN KT, Becker CM, Koga K, Missner SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5

## ACÇÃO POTENCIAL DA INOSINA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

### POTENTIAL ACTION OF INOSINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

### POTENCIAL ACCIÓN DE LA INOSINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja  
[guizampa2@hotmail.com](mailto:guizampa2@hotmail.com)

PANTOJA, Guilherme Ignacio Zambrano. **Ação potencial da inosina para o tratamento da doença de Alzheimer.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 15 – 22, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

**Orientadora: Rosa Maria Braga Lopes de Moura** - <http://lattes.cnpq.br/1198252075678764>

#### RESUMO

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer (DA) são o déficit colinérgico, o estresse oxidativo, a neuroinflamação, a disfunção nos canais iônicos e na sinalização purinérgica. Os níveis de nucleotídeos e de nucleosídeos são modulados pela ação enzimática da ecto-nucleosídeo trifosfato difosfohidrolases (NTPDases) e ecto-5'-nucleotidase (EC-5'-Nt). Estas enzimas hidrolisam ATP em adenosina, que é subsequentemente desanimado pela enzima adenosina de aminase, a inosina. Portanto, a inosina é um nucleosídeo de purina natural formado pela quebra da adenosina exercendo efeitos potentes na memória e no aprendizado. Assim, o presente estudo descreveu o delineamento do protocolo padrão do modelo experimental de DA tais como a avaliação histológica e bioquímica sob marcadores de estresse oxidativo bem como a ação potencial da inosina como tratamento promissor para DA. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com os descritores nas bases de dados Pubmed/Medline, Scielo e Bireme. Desse modo, os resultados do presente estudo podem contribuir para sugerir a ação da inosina como perspectiva promissora de tratamento para DA.

**Palavras-chave:** DA. Inosina. Adenosina. Neurodegeneração.

#### SUMMARY

The pathophysiological mechanisms involved in Alzheimer's Disease (AD) are cholinergic deficit, oxidative stress, neuroinflammation, dysfunction in ion channels and purinergic signaling. Nucleotide and nucleoside levels are modulated by the enzymatic action of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolyase (NTPDases) and ecto-5'-nucleotidase (EC-5'-Nt). These enzymes hydrolyze ATP to adenosine, which is subsequently deaminated by the adenosine deaminase enzyme, inosine. Therefore, inosine is a natural purine nucleoside formed by the breakdown of adenosine, exerting potent effects on memory and learning. Thus, the present study described the design of the standard protocol of the experimental model of AD such as histological and biochemical evaluation under markers of oxidative stress as well as the potential action of inosine as a promising treatment for AD. To this end, a bibliographical search was carried out using the descriptors in the Pubmed/Medline, Scielo and Bireme databases. Therefore, the results of the present study may contribute to suggesting the action of inosine as a promising treatment perspective for AD.

**Keywords:** DA. Inosine. Adenosine. Neurodegeneration.

#### RESUMEN

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la Enfermedad de Alzheimer (EA) son el déficit colinérgico, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la disfunción de los canales iónicos y la señalización purinérgica. Los niveles de nucleótidos y nucleosídeos están modulados por la acción enzimática de las ectonucleosídeos trifosfato difosfohidrolasas (NTPDasas) y la ecto-5'-nucleotidasa (EC-5'-Nt). Estas enzimas hidrolizan el ATP a adenosina, que posteriormente es desaminada por la enzima adenosina desaminasa, la inosina. Por lo tanto, la inosina es un nucleosídeo de purina natural formado por la descomposición de la adenosina, que ejerce potentes efectos sobre la memoria y el aprendizaje. Así, el presente estudio describió el diseño del protocolo estándar del modelo experimental de EA como la evaluación histológica y bioquímica bajo marcadores de estrés oxidativo así como la acción potencial de la inosina como un tratamiento prometedor para la EA. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los descriptores en las bases de datos Pubmed/Medline, Scielo y Bireme. Por lo tanto, los resultados del presente estudio pueden contribuir a sugerir la acción de la inosina como una perspectiva de tratamiento prometedor para la EA.

**Palabras clave:** DA. Inosina. Adenosina. Neurodegeneration.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita em 1906 por Alois Alzheimer como uma síndrome de alterações progressivas em domínios cognitivos com alterações neuropatológicas associadas. Atualmente, essas características neuropatológicas são bem definidas: I) como as placas de beta-amiloide, formadas por depósitos insolúveis de peptídeos beta-amiloide; II) emaranhados neurofibrilares compostos de proteína TAU hiperfosforilada (SERENIKI, 2008).

Os peptídeos A $\beta$  são produtos naturais do metabolismo, originados através da proteólise da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase. A  $\alpha$ -secretase compõe a via não amiloidogênica, produzindo o peptídeo A $\beta$  solúvel, por clivar o APP no domínio amiloide. As outras duas enzimas compõem a via amiloidogênica, produzindo o peptídeo A $\beta$  patogênico; a  $\beta$ -secretase com atividade que se origina de uma aspartil protease chamada enzima de clivagem de APP com sítio beta (BACE1); e a  $\gamma$ -secretase, uma proteína com sítio catalítico complexado com presenilina (HASS, 2007).

As enzimas citadas acima, produzem os peptídeos A $\beta$  com diferentes números de aminoácidos, sendo os monômeros com 40 aminoácidos (A $\beta$ 40) mais abundantes do que os com 42 aminoácidos (A $\beta$ 42). Na DA, há um desequilíbrio no metabolismo dos peptídeos A $\beta$ , ocorrendo acúmulo e depósito desses peptídeos, principalmente o A $\beta$ 42 (HARDY, 2002).

A TAU é uma proteína solúvel que se liga aos microtúbulos através dos seus domínios promovendo a estabilidade dos microtúbulos. Na DA, ocorre a formação de agregados insolúveis que rompem a estrutura dos neurônios. Os monômeros se agregam em folhas  $\beta$ , formando os emaranhados neurofibrilares (IQBAL, 2005).

A DA é uma condição neurodegenerativa, associada à idade e caracterizada pela deterioração cerebral progressiva, resultando em comprometimento cognitivo e evoluindo invariavelmente para incapacitação. As primeiras manifestações da doença incluem perda da memória de curto prazo, com preservação da memória de longo prazo até um determinado estágio da doença, dificuldade de atenção e fluência verbal, sendo que com o avanço dos estágios há deterioração das funções cognitivas, como a capacidade de utilizar objetos e a habilidade de realizar cálculos. Distúrbios de comportamento como depressão, hiperatividade, alucinações e irritabilidade também podem estar presentes (MARKOWITZ, 2019).

A DA é responsável por cerca de 50% dos casos de demência, sendo que em mais de 99% desses casos não há relação com a herança genética, mas sim, diretamente com a idade. Atualmente, existem cerca de 35 milhões de pessoas com a DA e estimativas recentes sugerem que a prevalência de DA aumente em 3 vezes nos próximos 30 anos (NASCIMENTO, 2021).

A disfunção glutamatérgica consiste no fato de que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC). Este neurotransmissor é mediado por receptores ionotrópicos [N-metil-D-aspartato (NMDA), [ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e o cainato (CAR) e metabotrópicos. Na DA, ocorre a ativação excessiva de receptores ionotrópicos, especialmente o NMDA, levando a alteração da homeostase de cálcio e, conseqüentemente, aumentando sua concentração intracelular, originando um processo de apoptose (OERTEL, 2016).

O complexo colinérgico basal do cérebro, constituído pelo septo medial, banda diagonal horizontal e vertical de Broca, e o núcleo basal de Meynert, fornece as projeções colinérgicas do córtex cerebral e hipocampo. Presume-se que os neurônios colinérgicos deste complexo

sofram alterações neurodegenerativas moderadas durante o envelhecimento, no entanto, a perda neuronal de células foi predominante em processos patológicos, como na DA, sendo amplamente documentada uma grave perda de inervação colinérgica cortical (GUTTUSO, 2019). Portanto, a função colinérgica é importante no processo de memória e de aprendizagem, logo, a hipótese colinérgica relaciona a DA com a diminuição da concentração da colina acetiltransferase (AChT), que é a enzima responsável pela produção de acetilcolina (ACh), no hipocampo e no córtex (FALCO, 2015).

Atualmente, há seis medicamentos aprovados para DA: aducanumabe, donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina é uma combinação manufaturada de memantina e donepezil. Com exceção do aducanumabe, que tem como alvo as placas A $\beta$ , os outros atuam como tratamento em dois níveis: via agonismo do sistema colinérgico ou antagonismo do o receptor N-metil-D-aspartato (receptor NMDA) (MORENO, 2022).

Diferentes fatores têm sido sugeridos como envolvidos na patogênese da DA, incluindo estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, citocinas inflamatórias, proteínas pró-apoptóticas e níveis alterados de neurotransmissores. Em particular, foi demonstrado que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel fundamental na patogênese da DA. De fato, está associado à patologia amilóide e à patologia tau, criando um ciclo fisiopatológico vicioso que promove a disfunção mitocondrial (CHEN, 2022; WANG, 2022; PETRALIA, 2020).

Visto que a microbiota intestinal tem influência sobre o sistema de defesa e funcionamento do HPA (eixo hipotálamo hipófise adrenal), percebe-se que pode existir uma relação sobre disbiose, depressão e DA (SOUZA, 2019). A microbiota intestinal é apta para produzir e secretar imunógenos, lipopolissacarídeos (LPS), misturas amilóides, entre outras substâncias. Assim, os amilóides bacterianos possuem a habilidade de ativar vias especializadas que possuem papel fundamental na neurodegeneração e patogênese da DA (PISTOLATO et al., 2016).

De acordo com HU (2019), a microflora intestinal pode modular a função e o comportamento do cérebro implicando nas possíveis causas que levam ao desenvolvimento da DA. Ademais, o microbioma intestinal é essencial na transmissão de sinais químicos para o cérebro.

A inosina é um nucleosídeo de purina natural formado pela quebra da adenosina exercendo efeitos potentes na memória e no aprendizado. A ação protetora do tratamento com inosina pode ser mediada por seu metabólito urato, que é a forma aniônica do ácido úrico e produto final do metabolismo das purinas com propriedades antioxidantes (GUTTUSO, 2019; TAYLOR, 2022). Além disso, a inosina pode aumentar os níveis sanguíneos de urato e pode também atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar os níveis de líquido cefalorraquidiano (LCR) de urato. Enquanto o urato parece ser rapidamente degradado no trato intestinal, a administração oral de inosina pode aumentar rapidamente o urato sérico (ALS UNTANGLED, 2016; OERTEL, 2016).

Diante do exposto, a inosina desempenha ação neuromoduladora e neuroprotetora em condições fisiológicas e patológicas descritas como uma alternativa terapêutica promissora para a DA.

## PROTOCOLO PADRÃO DO MODELO EXPERIMENTAL DE DA

Para a avaliação do Estresse Oxidativo, é utilizada a técnica de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) consiste no aquecimento do homogeneizado com ácido tiobarbitúrico e na conseqüente formação de um produto corado. O aparecimento da coloração ocorre devido à presença do malondialdeído e de outras substâncias provenientes da peroxidação lipídica no material biológico. As amostras de tecido são colocadas em tubos de ensaio com a mistura de ácido tricloroacético (TCA) 10% e ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67%. Posteriormente são aquecidas em banho durante 30 minutos e resfriadas em gelo por, aproximadamente, cinco minutos. O TBA reage com produtos da lipoperoxidação formando uma base de Schiff, o TCA foi utilizado para desnaturar as proteínas presentes, além de acidificar o meio da reação. Após o resfriamento das amostras, é acrescentado 1,5 mL de álcool n-butílico para extrair o pigmento formado, colocados em agitador por 45 segundos e centrifugados durante dez minutos a 3000 rpm. Por último, o produto corado, presente na fração superior, foi lido em espectrofotômetro com um comprimento de onda de 535 nm. A concentração de TBARS obtida foi expressa em nmol por miligrama de proteína.

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) é definida por sua capacidade de inibir um sistema de detecção que reage com o oxigênio.

A técnica de medida da SOD baseia-se na inibição dessa reação. Para isso, foi utilizado a adrenalina que, no meio alcalino, transformou-se em adrenocromo. Assim ela é definida pela quantidade de enzima SOD que é capaz de inibir em 50% a velocidade de oxidação do detector de adrenalina.

Na seqüência, é realizada a medida do meio de reação (glicina - NaOH 50 Mm, pH 10) e da adrenalina (1 mM, pH 1,0), e a leitura a 480 nm expressos em Unidades de SOD por miligrama de proteína (USOD/ mg prot.).

A enzima Glutationa Peroxidase (GPx) catalisa a reação dos hidroperóxidos com a glutathiona reduzida (GSH) para formar glutathiona oxidada (GSSG) e o produto da redução do hidroperóxido. A atividade da GPx pode ser estudada medindo-se a velocidade do consumo de NADPH em um sistema que contenha GSH em presença de glutathiona redutase (GR). Utiliza-se azida sódica (N<sub>3</sub>Na) para inibir a catalase. Foi necessário inibir a atividade pseudo peroxidativa da hemoglobina, assim, mede-se a quantidade de hemoglobina da amostra pela solução de Drabkin e, posteriormente, acrescenta-se a solução transformante que vai transformar toda a hemoglobina em cianometahemoglobina.

A técnica consiste em determinar a atividade da enzima espectrofotometricamente, medindo-se a velocidade de oxidação de NADPH em uma mistura de reação. Em uma cubeta, foram colocados solução reguladora de fosfatos de potássio (100 mM, pH 7,0), H<sub>2</sub>O bidestilada, azida sódica 20 mM, com GSH 40 mM, GR e NADPH. Essa mistura é incubada durante três minutos para, imediatamente após esse tempo, serem adicionadas à amostra diluída e água oxigenada. Por fim, a atividade da GPx é medida em espectrofotômetro a 340 nm, e sua atividade expressa em nmoles por minuto por miligrama de proteína (nmol/min/mg prot).

A produção de óxido nítrico é medida através de um teste quantitativo colorimétrico pela reação Griess baseado na redução enzimática de nitratos a nitritos na presença de nitrato redutase e NADPH, e posterior reação dos nitritos formados (ou presentes inicialmente nas

amostras) com o reagente de Griess. A leitura é realizada em leitor de microplacas a 540 nm, e os resultados foram expressos em mmol de NO<sup>2</sup>/NO<sup>3</sup>.

A atividade da enzima Glutathiona Peroxidase é observada através dos valores referidos à atividade da enzima GPx no homogeneizado dos tecidos dos diferentes grupos avaliados.

O estudo histológico é realizado por meio da coloração com hematoxilina- eosina no intestino, o qual foi retirado no instante do sacrifício e analisado em aumento de 100x e 200x.

Após a dissecação anatômica de cada animal, os quais foram isolados e imersos em formol tamponado a 10% por até 24 horas, possibilitando a fixação do tecido. Posteriormente, são submetidos ao processamento histológico com desidratação em seis alcoóis absolutos por uma hora cada, clarificação em dois xilóis por uma hora cada e impregnação em parafina a 64°C. Durante o processo, os tecidos permaneceram em cada cuba em período médio de uma hora e trinta minutos. As lâminas foram coradas pelo método de hematoxilina e eosina (HE) e montadas para avaliação histológica. Foi realizada a análise microscópica do intestino distal com aumento de 200 x.

O teste utilizado para a análise de variância dos resultados é ANOVA, seguido do teste de Student-Newman-Keuls para os dados paramétricos. Os resultados são considerados estatisticamente significativos quando o nível de significância é 5% (p<0,05).

A atividade da enzima superóxido dismutase é definida por sua capacidade de inibir um sistema de detecção que reage com ânion superóxido. Os dados foram expressos em Unidades de SOD por miligramas de proteína (USOD/mg prot).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Teixeira (2022), a inosina tem ação promissora ao modular diferentes mecanismos cerebrais envolvidos na neuroproteção como na redução das alterações na camada molecular do hipocampo.

Em estudo posterior, o autor supracitado demonstrou que a inosina pode exercer um efeito protetor contra comprometimento da consolidação da memória induzida por escopolamina através da sinalização colinérgica e atividade da bomba iônica, sugerindo assim que poderia ser útil na prevenção dos mecanismos neurodegenerativos implicados na DA (TEIXEIRA, 2022a).

De acordo com os resultados de Zhu e Colaboradores (2022), o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* combinado com inosina demonstrou melhorar a inflamação e restaurar a função reguladora das células T em um modelo de lesão hepática induzida por álcool.

Os resultados dos autores supramencionados sugerem que o tratamento com probiótico é inosina melhorou significativamente a homeostase imunológica e microecologia com melhora da disbiose intestinal durante a lesão (ZHU et al., 2022).

No estudo de Guo e colaboradores (2021), o tratamento com inosina pode alterar a microbiota intestinal devido a abundância de *Bifidobacterium* e *Lachnospiraceae*, diminuindo a inflamação e danos hepáticos.

Alonso et al (2018) demonstraram que o córtex frontal desde os estágios iniciais da DA mostram níveis aparentemente reduzidos de inosina, enquanto o córtex parietal e o córtex mostram níveis significativamente mais altos de inosina, pelo menos em certos estágios da DA.

Nielsen et al., (2018) descobriram que os níveis séricos de inosina foram reduzidos em pacientes com DA.

Em humanos, o consumo de três xícaras de café por dia atenuou o déficit causado pela STZ em vários parâmetros, incluindo a evocação da memória de curto e longo prazo bem como a sua velocidade de recuperação em tarefas de aprendizado (RIEDEL et al., 1995).

Outros estudos realizados com humanos e modelos animais de déficit de memória têm demonstrado o potencial da cafeína para reduzir o declínio cognitivo. Além da cafeína, antagonistas seletivos dos receptores de adenosina também têm apresentado um papel neuroprotetor. Estudos têm descrito efeitos benéficos dos antagonistas de receptores A2A sobre os mecanismos de aprendizado e de memória em modelos animais (CUNHA, 2010).

O inibidor do transportador de adenosina (dipiridamol) é responsável por degradar a adenosina em inosina. Portanto, o transportador de adenosina está envolvido no controle dos níveis de adenosina no encéfalo (BONAN, 2012).

No estudo de Schwarzschild (2021), a inosina diminuiu o déficit cognitivo reforçando o papel neuroprotetor deste nucleosídeo, aliado ao seu envolvimento na plasticidade sináptica e no processamento da memória.

Segundo os estudos recentes descritos nas bases de dados, o tratamento com inosina diminui déficits de memória, reduz a imunorreatividade do receptor cerebral de adenosina e aumenta os níveis cerebrais de citocinas anti-inflamatórias, bem como a expressão de neurotróficos derivados do cérebro fator e seu receptor. Além disso, a inosina reduz as alterações no hipocampo e protege contra a diminuição da imunorreatividade.

Diante do exposto, a modulação da adenosina pelo antagonismo de seus receptores ou pela inibição do seu metabolismo tem potencial para melhorar a função cognitiva e a memória.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, foi demonstrado que alterações em componentes do sistema purinérgico se associam ao desenvolvimento e à progressão da DA.

Os dados coletados no presente estudo de revisão bibliográfica indicam que a inosina tem ação protetora contra o comprometimento da consolidação da memória regulando a sinalização colinérgica, podendo ser uma perspectiva promissora para o tratamento da DA.

## REFERÊNCIAS

- AJIT D, Woods LT, Camden JM, Thebeau CN, El-Sayed FG, Greeson GW, et al. Loss of P2Y<sub>2</sub> nucleotide receptors enhances early pathology in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2014; 49(2): 1031-42.
- ALBASANZ JL, Perez S, Barrachina M, Ferrer I, Martín. Up-regulation of adenosine receptors in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2008; 18: 211-19. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2015, 332-84.
- ALONSO, P.; Albasanz, J.L.; Ferrer, I.; Martín, M. Purine-related metabolites and their converting enzymes are altered in frontal, parietal and temporal cortex at early stages of Alzheimer's disease pathology. *Brain Pathol.* 2018, 28, 933–946.
- ALSUNTANGLED G. Inosine. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2016, 18, 309–312.
- BOTTON PH, Costa MS, Ardaís AP, Mioranza S, Souza DO, da Rocha JB, et al. Caffeine prevents disruption of memory consolidation in the inhibitory avoidance and novel object recognition tasks by scopolamine in adult mice. *Behavioral Brain Research.* 2010: 214(2): 254–259.
- CHEN, J.J. Overview of Current and Emerging Therapies for Alzheimer's Disease. *Am. J. Manag. Care.* 2022, 26, S191–S197.
- CIPRIANI, S.; BASKIN, R.; SCHWARZSCHILD, M.A. Protection by inosine in a cellular model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2014, 274, 242.
- CUNHA, M.P.; CALIXTO, J.B.; RODRIGUES, A.L.S.; SANTOS, A.R.S.; Dutra, R.C. Inosine, an Endogenous Purine Nucleoside, Suppresses Immune Responses and Protects Mice from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Role for A2A Adenosine Receptor. *Mol. Neurobiol.* 2017, 54, 3271–3285.
- FALCO, A. D. et al. Alzheimer's Disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives. *química nova*, 2015.
- GONG, L.; Zhang, Q.-L.; Zhang, N.; Hua, W.-Y.; Huang, Y.-X.; Di, P.W.; Huang, T.; Xu, X.; Liu, C.-F.; Hu, L.-F.; et al. Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: Linking to Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway. *J. Neurochem.* 2012, 123, 876–885.
- IQBAL K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1739:198–210.
- LAZZARINO, G.; Amorini, A.M.; Petzold, A.; Gasperini, C.; Ruggieri, S.; Quartuccio, M.E.; Lazzarino, G.; Di Stasio, E.; Tavazzi, B. Serum Compounds of Energy Metabolism Impairment Are Related to Disability, Disease Course and Neuroimaging in Multiple Sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2017, 54, 7520–7533. [CrossRef] [PubMed]
- MARKOWITZ, C.E. Spitsyn, S. Zimmerman, V. Jacobs, D.; Udupa, J.K. Hooper, D.C. Koprowski, H.; TE, W. The Treatment of Multiple Sclerosis with Inosine. *J. Altern. Complemento. Med.* 2019, 15, 619.
- MCGINLEY, M.P.; Goldschmidt, C.H.; Rae-Grant, A.D.; Author, C. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis A Review Clinical Review & Education JAMA|Review. Number 2021, 325, 765. [CrossRef]
- MORENO, T.; GONZÁLEZ-Acedo, A.; Rivas-Domínguez, A.; García-Morales, V.; García-Cozar, F.J.; RAMOS-Rodríguez, J.J.; Melguizo-Rodríguez, L. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics* 2022, 14, 1117.
- MOURA, RMB et al. Promising action of irisin in the treatment of alzheimer's disease. *International Journal of Health Science*, v. 3, p. 2-8, 2023.
- MOURA, RMBL. Action of ketamine on gamma aminobutyric acid receptors in the experimental model of depression. *International Journal of Health Science*, v. 3, p. 2-8, 2023.
- MOURA, RMBL et al. Promising action of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline (4-psq) for depression and alzheimer's disease. *International Journal of Health Science*, v. 2, p. 2-9, 2022.
- NASCIMENTO, F.P. Macedo-Júnior, S.J. Lapa-Costa, F.R. Cezar-Dos-Santos, F.Santos, A.R.S. Inosine as a Tool to Understand and Treat Central Nervous System Disorders: A Neglected Actor? *Front. Neurosci.* 2021, 15, 1014.
- NIELSEN, J.E.; Maltesen, R.G.; Havelund, J.F.; Færgeman, N.J.; Gotfredsen, C.H.; Vestergård, K.; Kristensen, S.R.; Pedersen, S. Characterising Alzheimer's disease through integrative NMR- and LC-MS-based metabolomics. *Metab. Open* 2021, 12, 100125. [CrossRef]
- OERTEL, W.; SCHULZ, J.B. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem.* 2016, 139, 325–337.
- PETRALIA, M.C.; BATTAGLIA, G.; BRUNO, V.; Pennisi, M.; MANGANO, K.; LOMBARDO, S.D.; Fagone, P.; Cavalli, E.; SARACENO, A.; NICOLETTI, F.; et al. The Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Alzheimer Disease: Conventionally Pathogenetic or Unconventionally Protective? *Molecules* 2020, 25, 291.
- TAYLOR, A.A.; et al. Pilot trial of inosine to elevate urate levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018, 5, 1522–1533.
- TEIXEIRA, F.C.; Gutierrez, J.M.; Soares, M.S.P.; da Siveira de Mattos, B.; Spohr, L.; do Couto, C.A.T.; Bona, N.P.; Assmann, C.E.; Morsch, V.M.; da Cruz, I.B.M.; et al. Inosine protects against impairment of memory induced by experimental model of Alzheimer disease: A nucleoside with multitarget brain actions. *Psychopharmacology* 2022, 237, 811–823.

TEIXEIRA, F.C.; Soares, M.S.P.; Blödorn, E.B.; Domingues, W.B.; Reichert, K.P.; Zago, A.M.; Carvalho, F.B.; Gutierrez, J.M.; Gonçalves, R.A.; da Cruz Fernandes, M.; et al. Investigating the Effect of Inosine on Brain Purinergic Receptors and Neurotrophic and Neuroinflammatory Parameters in an Experimental Model of Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2022a, 59, 841–855.

TEIXEIRA, F.C.; de Mattos, B.D.S.; de Mello, J.E.; Cardoso, J.; Spohr, L.; Luduvico, K.P.; Soares, M.S.P.; Carvalho, F.B.; Gutierrez, J.M.; de Oliveira Campello Felix, A.; et al. Protective Effects of Inosine on Memory Consolidation in a Rat Model of Scopolamine-Induced Cognitive Impairment: Involvement of Cholinergic Signaling, Redox Status, and Ion Pump Activities. *Neurochem. Res.* 2022b, 47, 446–460.

WALTON, C.; King, R.; Rechtman, L.; Kaye, W.; Leray, E.; Marrie, R.A.; Robertson, N.; La Rocca, N.; Uitdehaag, B.; Van Der Mei, I.; et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler. J.* 2020, 26, 1816–1821. [CrossRef] [PubMed]

WANG, S.; Kong, X.; Chen, Z.; Wang, G.; Zhang, J.; Wang, J. Role of Natural Compounds and Target Enzymes in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 2022, 27, 4175.

WEISSKOPF, M.G.; O'Reilly, E.; Chen, H.; Schwarzschild, M.A.; Ascherio, A. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 166, 561. [CrossRef] [PubMed]

ZHANG, N.; Shu, H.-Y.; Huang, T.; Zhang, Q.-L.; Li, D.; Zhang, G.-Q.; Peng, X.-Y.; Liu, C.-F.; Luo, W.-F.; Hu, L.-F. Nrf2 Signaling Contributes to the Neuroprotective Effects of Urate against 6-OHDA Toxicity. *PLoS ONE* 2014, 9, e100286.

**FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: IMPLICAÇÕES ETIOLÓGICAS**  
**PATHOPHYSIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL IMPLICATIONS**  
**FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: IMPLICACIONES**  
**ETIOLÓGICAS**

Guilherme Ignacio Zambrano Pantoja  
guizampa2@hotmail.com

PANTOJA, Guilherme Ignacio Zambrano. **Fisiopatologia da doença de Alzheimer: implicações etiológicas**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 23 – 35, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

**Orientadora: Rosa Maria Braga Lopes de Moura** - <http://lattes.cnpq.br/1198252075678764>

### RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado com um acúmulo de placas da proteína beta amiloide (A $\beta$ ) senis extracelulares e o excesso de emaranhados neurofibrilares da proteína Tau dentro das células. Sendo uma patologia de ordem complexa a sua abrangência mundial ultrapassa as fronteiras da medicina para se converter num problema de ordem pública. Por este motivo, o objetivo do presente estudo foi analisar os mecanismos implicados na fisiopatologia da DA através de revisão da literatura nas bases de dados Bireme, Scielo, Google Acadêmico, PubMed.

**Palavras- chave:** Doença de Alzheimer. beta amilóide. neurodegeneração.

### SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder associated with an accumulation of senile extracellular amyloid beta (A $\beta$ ) plaques and excess Tau protein neurofibrillary tangles within cells. Being a pathology of a complex order, its worldwide scope goes beyond the borders of medicine to become a public order problem. For this reason, the objective of the present study was to analyze the mechanisms involved in the pathophysiology of AD through a literature review in Bireme, Scielo, Google Academic, PubMed databases.

**Keywords:** Alzheimer's disease. amyloid beta;. neurodegeneration.

### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo asociado con una acumulación de placas seniles extracelulares de beta amiloide (A $\beta$ ) y un exceso de ovillos neurofibrilares de proteína Tau dentro de las células. Al ser una patología de orden complejo, su alcance mundial traspasa las fronteras de la medicina para convertirse en un problema de orden público. Por esta razón, el objetivo del presente estudio fue analizar los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la EA a través de una revisión de la literatura en las bases de datos Bireme, Scielo, Google Académico, PubMed.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer beta amiloide. neurodegeneración.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906, caracterizando como uma patologia neurológica, de etiologia desconhecida e de aparecimento insidioso. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas com demência cresce em todo o mundo, estimando-se 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050 (ALZHEIMER 'S ASSOCIATION, 2023).

De acordo com o World Alzheimer Report (2023), estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas apresentam demência em todo o mundo. Espera-se que os números subam para 82 milhões em 2030 e para 152 milhões em 2050.

Os sintomas são déficit de memória, alterações de comportamento e incapacidade para as atividades rotineiras. Os aspectos anatomopatológicos da doença são o acúmulo de placas senis beta amiloide extracelulares e de emaranhados neurofibrilares devido a hiperfosforilação da proteína Tau localizada nos microtúbulos (MOLLER & GRAEBER, 1998).

Estudos genômicos apontam uma mutação no gene TREM (myeloid cells) com a substituição na proteína de uma histidina por uma arginina, que confere risco para DA tanto quanto o APOE-e4. Estudos posteriores apontam que os genes PSEN1 e PSEN2, alteram o padrão de clivagem da beta secretase e levam a produção anormal de beta amiloide.

Além disso, o alelo E4 do gene da APOE foi identificado como o principal fator de risco genético no desenvolvimento da forma esporádica da doença (HOOGMARTENS, 2021).

Segundo a Food and Drug Administration (FDA), há “evidências substanciais de que o aducanumab reduz as placas beta amiloide no cérebro”. Baseado em estudos clínicos, o medicamento aprovado em junho de 2021, tem potencial de alterar a fisiopatologia da doença e desacelerar o declínio cognitivo. Desse modo, o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências. Foi levando em conta tais aspectos, que propomos como eixo central deste trabalho a fisiopatologia bem como as perspectivas de tratamentos mais eficazes para atacar a causa, afinal, os tratamentos disponíveis têm ação efetiva apenas na redução dos sintomas, ou seja, nas consequências.

## FISIOPATOLOGIA: IMPLICAÇÕES ETIOLÓGICAS

As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares, perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. Do ponto de vista anatomopatológico, observa-se no cérebro de indivíduos com a doença de Alzheimer atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas senis e de emaranhados neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal (DICKSON, 1997).

A neuropatologia da DA é caracterizada pelo acúmulo de placas senis compostas de proteína beta amilóide e emaranhados neurofibrilares formados através da hiperfosforilação da proteína TAU, acometendo principalmente o córtex cerebral e o hipocampo (BUSCHE, 2020).

Por ser uma doença multifatorial, evidências mostram que estes eventos estão relacionados a alterações adicionais no cérebro de pacientes com DA, como a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a perda sináptica dos neurônios colinérgicos. Ao longo dos anos, diversas hipóteses foram estabelecidas a fim de obter um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na neuropatologia da DA (LIU et al., 2019).

A doença de Alzheimer está associada com o estresse oxidativo desencadeando um processo neuroinflamatório. Portanto, o desenvolvimento de ferramentas farmacológicas eficazes para o tratamento desta patologia de causa desconhecida, é o grande desafio do século XXI. Neste sentido, uma melhor compreensão acerca dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia torna-se imperativa. Sendo assim, informações adicionais sobre os mecanismos moleculares relacionados às ações do peptídeo beta amilóide são fundamentais para o desenvolvimento de abordagens eficazes para o tratamento da DA (CHRISTOPHERSON, 1997; HALLIWELL, 2001).

## **BETA AMILÓIDE**

As placas beta amilóide formam emaranhados extracelulares no cérebro mudando sua conformidade estrutural. Deste modo são formadas placas, e estas são a causa mais comum da perda de memória e capacidade intelectual em pacientes com Alzheimer. Em concentrações normais, a proteína induz o cérebro a recrutar substâncias protetoras, mas no desequilíbrio causado pelo excesso de beta-amilóide em volta dos neurônios enviando sinais através de receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Estes receptores ativam o NF-KB que migra para o núcleo das células influenciando a atividade genética (CHEN et al., 2019).

A proteína precursora amilóide (APP) é clivada proteoliticamente pela enzima beta secretase gerando fragmentos de beta amilóide de diferentes tamanhos que poderão se agregar e formar placas. O acúmulo das placas senis no ambiente cerebral extracelular pode levar a excitotoxicidade, visto que se são capazes de se ligar aos receptores glutamatérgico N-metil D-aspartato (NMDA), causando o aumento de cálcio responsável pela neurodegeneração (CHEN et al., 2019).

O acúmulo das placas senis no ambiente cerebral extracelular pode levar a excitotoxicidade, visto que se são capazes de se ligar aos receptores glutamatérgico N-metil D-aspartato (NMDA), causando o influxo de  $Ca^{2+}$  (KAMAT et al., 2016).

## **ÓXIDO NÍTRICO**

O relaxamento vascular induzido por acetilcolina foi dependente da presença do endotélio e evidenciaram que este efeito foi mediado por um fator humoral lábil, mais tarde conhecido como fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF) (FURCHOGOTT & ZAWADZKI, 1980). O NO é uma molécula paramagnética, possui um elétron desemparelhado em seu orbital externo, altamente lipofílico, sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro. Assim como, é um importante sinalizador intracelular e extracelular, e atua induzindo a enzima guanilil ciclase, que produz guanosina monofosfato cíclico (GMP) que tem entre outros efeitos, através da interação com receptores Beta-2

específica, promover o relaxamento do músculo liso o que provoca o relaxamento da musculatura endotelial (PALMER, 1987).

A síntese de NO se realiza por ação de uma enzima, a óxido nítrico sintase (NOS) a partir do aminoácido L-arginina que produz NO e L- Citrulina, necessitando da presença de dois cofatores, o oxigênio e o fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida (NADPH) A óxido nítrico-sintase (NOS) é a enzima responsável pela síntese do NO. Três isoformas de NOS são descritas, sendo uma NOS induzida (iNOS) e duas NOS constitutivas (cNOS) (PALMER, 1987).

As óxido nítrico-sintases estão presentes no citosol, e são inibidas por análogos da L-arginina e requerem NADPH, tetrahydrobiopterina (BH4), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e heme como cofatores. (IGNARRO, 1989).

A isoforma I ou óxido nítrico-sintase neuronal (nNOS) é uma NOS constitutiva, presente nos neurônios, regula a transmissão sináptica no SNC; atua na regulação central da pressão sanguínea, no relaxamento do músculo liso e na vasodilatação via nervos periféricos. Também regula o fluxo sanguíneo cerebral local e está envolvida na formação da memória. (IGNARRO, 1989).

A isoforma II ou óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) é uma NOS constitutiva e produz NO em endotélio vascular sob condições basais, porém a força de cisalhamento produzida pelo fluxo sanguíneo pode incrementar sua produção. É um potente inibidor de adesão e agregação plaquetária na parede vascular e também inibe a adesão de leucócitos ao endotélio vascular, também é responsável pela regulação da pressão sanguínea e contratilidade do músculo cardíaco. (WANG, 1995; FLEMING, 1999).

A isoforma III ou óxido nítrico-sintase induzível (iNOS) tem efeito citostático por inibição de enzimas contendo ferro, também causando fragmentação de DNA. A síntese de iNOS é induzida por Lipopolissacarídeos (LPS), radicais livres ou qualquer outra alteração detectável no meio intra ou extra celular, ativando a transcrição de genes pró-inflamatórios. (FORSTERMANN, 1995).

O papel exato do óxido Nítrico na fisiopatologia da DA é controverso, existindo evidências a favor e contra a sua citotoxicidade. Os efeitos deletérios do NO estão implicados na patologia de inúmeras doenças inflamatórias (VALLANCE, 2002; AKTAN, 2004).

## **RADICAIS LIVRES**

O consumo de oxigênio pelos organismos aeróbios está intimamente ligado à otimização da extração de energia dos diversos substratos energéticos. Seu alto potencial oxidante pode ser verificado pela comparação da eficiência com que ocorrem as reações do metabolismo aeróbio. A redução completa de uma molécula de oxigênio à água requer quatro elétrons, redução tetra eletrônica, que evita as reações intermediárias e ocorre na cadeia respiratória acoplada à fosforilação oxidativa, pelo sistema citocromo oxidase que forma ATP (DEL MAESTRO, 1980).

Radical livre é uma estrutura química que possui um ou mais elétrons desemparelhados em seu orbital externo, capaz de existir independentemente. A molécula de oxigênio, em seu estado natural, é um birradical que possui dois elétrons desemparelhados, sendo um bom agente oxidante, capaz de oxidar outros átomos ou moléculas, aceitando um par de elétrons. Este processo de transferência de elétrons, ou a absorção de energia, pode gerar espécies reativas de oxigênio (EAO) (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Cerca de 2% à 5% das situações, a redução é nanoeletrônica formando produtos intermediários conhecidos como radical hidroxila, o ânion radical superóxido e o óxido nítrico. As espécies ativas de oxigênio (EAOs), como o peróxido de hidrogênio, podem ser formadas durante o metabolismo normal de qualquer célula através da perda de elétrons de um não radical ou pelo ganho de um elétron por não radical (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

O ataque às cadeias de ácidos graxos poliinsaturados (com dois ou mais carbonos de sua cadeia com ligação dupla) pode ocorrer através de processos de peroxidação, que é uma reação em cadeia envolvendo três etapas distintas: iniciação, propagação e terminação. O começo dessa reação geralmente ocorre através da abstração do átomo de hidrogênio de um grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) através do ataque de uma molécula reativa, como ERO, metais, ou outros radicais livres, formando um radical de carbono. A partir da formação deste radical ocorre a fase de propagação, devido à sua capacidade de abstrair átomos de hidrogênio de outros grupos metileno de cadeias adjacentes (transformando-se em um peróxido lipídico). Estes sofrerão processos de rearranjo molecular, formação de dienos conjugados e, posteriormente, ataque de moléculas de oxigênio, formando um novo  $\text{ROO}^\cdot$ . Este reinicia o processo, gerando uma reação oxidativa em cadeia (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

A abstração de átomos de hidrogênio de um ácido graxo poliinsaturado leva à formação de um dieno conjugado por rearranjo molecular. Esta molécula pode sofrer o ataque de oxigênio, formando um radical peroxil. Este radical pode continuar o ciclo de lipoperoxidação através da abstração de átomos de hidrogênio de cadeias poli insaturadas próximas, transformando-se em um peróxido lipídico. Ao mesmo tempo, quando o  $\text{ROO}^\cdot$  abstrai o átomo de hidrogênio das cadeias adjacentes, forma-se um peróxido lipídico ( $\text{ROOH}$ ). O peróxido é geralmente estável sob temperatura fisiológica, mas na presença de íons metálicos, pode iniciar um novo tipo de reação em cadeia, quebrando a ligação O-O, formando um radical alcóxil  $\text{RO}^\cdot$  (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Os radicais alcóxilas também podem abstrair átomos de hidrogênio, tanto de outros peróxidos como de grupos metileno de ácidos graxos poliinsaturados, continuando as reações em cadeia. Outro grande problema destas reações é a formação de  $\text{Fe}^{3+}$ , o qual também pode reagir com peróxidos lipídicos formando radicais peroxilas e  $\text{Fe}^{2+}$ , em um ciclo auto sustentável (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

## ANTIOXIDANTES

Uma ampla definição de antioxidante é qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada à do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz. A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos. Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células (SIES, 1993).

O estresse oxidativo tem seus danos minimizados por sistemas de defesa antioxidante não enzimático, como vitaminas e/ou enzimático, principalmente as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutaciona peroxidase (GPx), glutaciona redutase (GR) e glutaciona transferase (GST), que é considerado a linha de defesa primária uma vez que evita o acúmulo do ânion radical superóxido e do peróxido de hidrogênio. Existem, também, as defesas

secundárias, que impedem a formação de espécies ativas de oxigênio e radicais livres e propagação da LPO, e as terciárias, enzimas de reparo de danos já instalados (BOVERIS, 1998).

O sistema enzimático encarregado da detoxificação das EAO é formado por várias enzimas, das quais pode-se destacar: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx). A SOD forma um grupo de enzimas que catalisam a reação de dois ânions superóxido ( $O_2^-$ ), com conseqüente formação de peróxido de hidrogênio, que é menos reativo e pode ser degradado por outras enzimas. A SOD é classificada em três tipos distintos: SOD cobre e zinco (CuZnSOD), presente no citoplasma das células de eucariontes; SOD manganês (MnSOD), localizada na matriz mitocondrial e SOD ferro (FeSOD) que ocorre em bactérias (DIAS, 2005).

A catalase (CAT) tem ação no peróxido de hidrogênio, formado na dismutação do ânion superóxido, sendo transformado em água e oxigênio por ação dessa enzima. A catalase tem uma ação muito específica, já que atua em reações com peróxidos de hidrogênio, metila e etila (BOVERIS, 1998). Entre as peroxidases, que geralmente usam o grupo heme, destaca-se a atividade da glutathiona peroxidase (GPX), localizada no citosol e na matriz mitocondrial. Ela catalisa a redução do peróxido de hidrogênio e de hidroperóxidos orgânicos, através da oxidação da glutathiona reduzida (GSH) então regenerada por ação da glutathiona redutase com consumo de NADPH. Neste processo de oxirredução, os grupamentos sulfidrilas doam dois hidrogênios para os peróxidos, transformando-os em álcool e/ou água, formando glutathiona dissulfeto (GSSG) (BOVERIS, 1998).

As enzimas CAT e GPx agem com o propósito de impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Tal ação integrada é de grande importância, uma vez que essa espécie reativa, por meio das reações de Fenton e Haber-Weiss, mediante a participação dos metais ferro e cobre, culmina na geração do radical hidroxila ( $OH^\bullet$ ), contra o qual não há sistema enzimático de defesa (ORRENIUS et al., 2007).

O referido radical ( $OH^\bullet$ ) vem sendo indicado como o de maior potencial reativo e com extrema instabilidade com uma vida média de  $10^{-9}$  segundos. Essas características os capacitam como o radical livre mais propício na produção de danos oxidativos. Além de ser o principal iniciador do processo de peroxidação lipídica, tendo como conseqüência a alteração da função biológica das membranas celulares, este radical é capaz de agir sobre as proteínas, alterando-as em relação à sua estrutura e/ou função biológica. Seu ataque ao DNA possibilita a ocorrência de mutações (DRÖGE, 2002).

Assim como as enzimas antioxidantes, que removem radicais livres ou EAO antes que estes causem dano à membrana, existem substâncias que atuam como antioxidantes, evitando reações em cadeia, como a LPO. Elas são conhecidas como defesas antioxidantes não enzimáticas, sendo as mais conhecidas a glutathiona, o ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), carotenóides e flavonóides (MOREIRA, 2004; PERES, 2000).

Essas substâncias, quando atuam, podem evitar a formação de RL ou EAO, suprimir uma cadeia de peroxidação na fase de propagação e reparar ou reconstruir a membrana. A destruição dos tecidos provoca um desequilíbrio entre agressão e defesa caracterizando estresse oxidativo (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

## FATORES GENÉTICOS

Nos fatores genéticos estão incluídas anormalidades em genes localizados nos cromossomos 21 (gene codificador da proteína precursora amilóide, APP), 14 (gene da presenilina 1), 19 (relacionado à apolipoproteína E, especificamente ao alelo  $\epsilon 4$ ), 1 (gene da presenilina 2) e 12 (codificador da proteína relacionada ao receptor de LDL (ARMSTRONG, 2019).

Outros fatores de risco foram descritos tais como doenças cerebrovasculares, hipertensão, obesidade, diabetes, estresse, depressão, sono inadequado, tabagismo e colesterol elevado (VINICIUS et al., 2019).

## DIABETES “TIPO 3”

Durante muito tempo acreditava-se que a insulina não tinha ligação com o sistema nervoso central, mas nos anos 80 vários grupos de pesquisa localizaram o hormônio e seu receptor no cérebro. Pouco tempo depois foi descoberto que o hormônio desempenha papel importante no aprendizado e na memória. Atualmente têm surgido estudos indicando que o metabolismo da glicose e a Resistência à insulina estão envolvidos com os eventos patológicos decorridos na DA, evidenciando que a diabetes apresenta algumas características semelhantes a DA (KANDI MALLA, 2017).

Além disso, foi relatado que pacientes diabéticos possuem a capacidade mental diminuída e possuem o dobro de chances de desenvolverem a DA, o que demonstra a diabetes como um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Devido a isso, alguns pesquisadores começaram a considerar a DA como um “diabetes tipo 3 (AHN et al., 2019).

A insulina possui um papel importante nos processos de formação de memória e aprendizagem, além de estar envolvida com a potenciação a longo prazo (YANG et al., 2018).

Em um estado de resistência à insulina ou de diminuição de IGF-1 ocorre o aumento da atividade da GSK-3 $\beta$  que possui um importante papel na hiperfosforilação da proteína TAU, podendo levar a formação dos emaranhados neurofibrilares presentes na patologia da DA (ARNOLD et al., 2018).

Evidências indicam que o estresse oxidativo pode provocar danos na atividade das enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, levando à disfunção sináptica e eventual morte neuronal. Além disso, o estresse oxidativo e a resistência à insulina podem levar a disfunção mitocondrial que pode prejudicar a produção de energia, visto que duas das etapas para a produção de ATP ocorrem na mitocôndria (BUTTERFIELD, 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados deste presente estudo sugerem que o estresse oxidativo bem como o excesso de óxido nítrico aumentam os níveis de glutamato ocasionando os eventos neuro inflamatórios implicados com os mecanismos fisiopatológicos. Por este motivo, o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro para compreender a fisiopatologia bem como a perspectiva de novos fármacos para o tratamento da DA.

## REFERÊNCIAS

- AGAHI, A.Hamidi, G.A.; Daneshvar, R.; Hamdieh, M.; Soheili, M.; Alinaghypour, A.; Esmaceli, T. S.M.; Salami, M. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*. 9:662,2019. AHN, Kee Chan et al. Regulation of diabetes: A therapeutic strategy for Alzheimers disease? *Journal of Korean Medical Science*. v. 34, n. 46, p. 1–17, 2019.
- ALZHEIMERS ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. v. 17, n. 3, p. 327–406, 2021.
- AINSEN, Paul S.; MARIN, Deborah B.; DAVIS, Kenneth L. Atlas Medical Publishing, 2001.
- AKIYAMA H, ARAI T, KONDO H, TANNO E, HAGA C, IKEDA K (2000a) Cell mediators of inflammation in the Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14:S47-53.
- ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 357:593–615.
- AMORIM C. Princípio da Beneficência e da Não-Maleficência. In: Urban CdA, editor. *Bioética Clínica*. 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 11 -4.
- ARCHER, Luís. Genetic testing and gene therapy: the scientific and ethical background. In: DOHERTY, Peter; SUTTON, Agneta (Ed.). *Man-made Man: ethical and legal issues in genetics*. Dublin: Open Air, 1997. p. 29-45.
- ARNOLD, Steven E. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*. v. 14, n. 3, p. 168–181, 2018.
- BAINS, J. S.; SHAW, C. A. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, v. 25, n. 3, p. 335-358, 1997.
- BARAGE, SH.; SONAWANE, KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. v. 52, p. 1–18, 2015.
- BAUD V, KARIN M (2001) Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 11: 372-377.
- BARRILLEAUX B.; PHINNEY, D.G.; PROCKOP, D.J.; O'CONNOR, K.C. Review: Ex Vivo Engineering of Living Tissues with Adult Stem Cells. *Tissue Eng*. 2006.
- BAUER, M. E. et al. Chronic stress In caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Neuroimmunology*; 103, p. 84-92, 2000.
- BEAL, M. F. Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 991, p. 120-131, 2003.
- BLENNOW, K.; DE LEON, M.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. *Lancet*, v. 368, n. 9533, p. 387-403, 2006.
- BOOTHBY, L. A.; DOERING, P. L. Vitamin C and E for Alzheimer's disease. *Ann. Pharmacother.*, v. 39, n. 12, p. 2073-2080, 2005.
- BOURDEL-MARCHASSON, I.; DELMAS- BEAUVIEUX, M. C.; PEUCHANT, E.; RICHARD- HARTSON, S.; DECANPS, A.; REIGNIER, B.; EMERIAU, J. P.; RAINFRAY, M. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing*, v. 30, n. 3, p. 235-251, 2001.
- BOURRE, J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part I: micronutrients. *J. Nutr. Health Aging*, v. 10, n. 5, p. 377-385, 2006.
- BOWEN, D.M., BENTON, J.S., SPILLANE, J.A., SMITH, C.C.T., and ALLEN, S.J. 1982. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J. Neurol. Sci.* 57:191.
- BRENNEISEN, P.; STEINBRENNER, H.; SIES, H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.*, v. 26, n. 4-5, p. 256-267, 2005.
- BUSCHE, Marc Aurel; HYMAN, Bradley T. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*. v. 23, n. 10, p. 1183–1193, 2020.
- BUTTERFIELD, D. Allan; HALLIWELL, Barry. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. v. 20, n. 3, p.148–160, 2019. BUTTERFIELD, D. A.; LAUDERBACK, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes

- and consequences involving amyloid beta-peptide- associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 32, n. 11, p. 1050-1060, 2002.
- BUTTERFIELD, D. A; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. v. 20, n. 3, p. 148–160, 2019.
- BUTTERFIELD, D. A.; PERLUIGI, M.; SULTANA, R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 545, n. 1, p. 39-50, 2006.
- CANOTILHO, José Joaquim Gomes. Brancos e interconstitucionalidade: itinerários dos discursos sobre a historicidade constitucional. Coimbra: Almedina, 2006.
- CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 24, n. 1, p. 7-10, 2002.
- CASABONA, Carlos María Romeo. Genética e direito. In: CASABONA, Carlos María Romeo (Org.). *Biotecnologia, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*. Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002a. p. 23-47.
- CASABONA, Carlos María Romeo (Org.). *Biotecnologia, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*. Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002b. p. 66-80.
- CASABONA. O direito biomédico e a bioética. In: CASABONA, Carlos María Romeo; QUEIROZ, Juliane Fernandes (Org.). *Biotecnologia e suas implicações ético-jurídicas*. Belo Horizonte: Del Rey, 2005. p. 13-41.
- CASTRO, L.; FREEMAN, B. A. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition*, v. 17, n. 2, p. 161-165, 2001.
- CHAUHAN, V.; CHAUHAN, A. Oxidative stress in alzheimer's disease. *Pathophysiology*, v. 13, n. 3, p. 195-208, 2006.
- CHEN, Yu; FU, Amy K. Y.; IP, Nancy Y. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Pharmacology and Therapeutics*. v. 195, p. 186–198, 2019.
- CHRISTOPHERSON KS, BREDDT D (1997) Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *Journal Clinical Investigation*, 100:2424-2429.
- CLOTET J. *Bioética: uma aproximação*. 1 ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2003.
- CONTI, Matilde Carone Slaibi. *Biodireito: a norma da vida*. Rio de Janeiro: Forense, 2004.
- CORREA J D A. Da Deontologia Médica à Bioética. In: Petroianu, A (Org). *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 8 - 12.
- COSTA, C. A.O Paradigma bioético na América Latina. *Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Nº 115, 2009.
- COTMAN CW, BERCHTOLD NC (2002) **Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity.** *Trends Neurosci* 25:295–301.
- COYLE JT, PRICE DL, DELONG MR. Alzheimer's disease: a disorder of cholinergic innervation. *Science* 1983;219:1184-1190.
- CRAIG HA, CUMMINGS JL, FAIRBANKS L, ITTI L, MILER BL, LI J, MENA I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*:1996;53:1116-1120.
- CROUCH, P. J.; HARDING, S. M. E.; WHITE, A. R.; CAMAKARIS, J.; BUSH, A. I.; MASTERS, C. L. Mechanisms of A $\beta$  mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 40, n. 2, p. 181-198, 2008.
- CROUCHER, R. et al. The relationship between life-events and periodontitis: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*; 24, p. 39-43, 1997.
- CUI, K.; LUO, X.; XU, K.; VEN MURTHY, M. R. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, v. 28, n. 5, p. 771-799, 2004.
- CRYAN, J. F.; O'RIORDAN, K.J., COWAN, C. S. M. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*, v. 99, n.: 4, p.1877–2013, 2019.
- CUMMINGS J, BENSON D. Subcortical Dementia. *Arch Neurol* 41: 874-879, 1984.

- CUMMINGS JL, BENSOM DF. The role of the nucleus basalis of Meinert in dementia: Review and reconsideration. *Alzheimer's Dis Assoc Disorde* 1987; 1: 128-145.
- DAI, Q.; BORENSTEIN, A. R.; WU, Y.; JACKSON, J. C.; LARSON, E. B. Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease: The Kame Project. *Am. J. Med.*, v. 119, n. 9, p. 751-759, 2006.
- DALLARI, Dalmo. *Bioética e Direitos humanos*. (mimeo). Dawson T, Dawson V, Snyder S. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
- DAVIES, H.D.; ZEISS, A.M.; SHEA, E.A.; et al. Sexuality and intimacy in Alzheimer's patients and their partners. *Sexuality and Disability*. October 1996; vol. 16(3), pp. 193-203.
- DAVIS KL, HOLANDER E, DAVIDSON M, ET al. Induction of depression with oxotremorine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 468-471 Del Maestro, R.F. An Approach to free radicals in Medicine and Biology. *Acta Physiol. Scand.* 40 (7): 153-168.
- DAWSON V, Dawson T. Nitric oxide actions in. *Neurochemistry International* 2012; 29:97-110.
- DE CARVALHO F., C., DA SILVA, A. L. B., WALFALL, A. M. Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão. UNILUS Ensino e Pesquisa, 2018.
- DIAS AS. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF- $\kappa$ B Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Nutr.* 2005 (10):2299-304.
- DICKSON DW **Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: a perspective from longitudinal clinicopathological studies.** *Neurobiol Aging*, 1997. 18:21-26.
- DINIZ MH. Bioética e Biodireito. In: Diniz MH, editor. O estado atual do biodireito. 2a. ed. São Paulo: Saraiva; 2002. p. 1 - 19.
- DONINI, L. M.; DE FELICE, M. R.; CANNELLA, C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arc. Gerontol. Geriatr.*, v. 44, p. 143- 153, 2007.
- DRÖGE W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002 Jan;82(1)47-95.
- ENGELHART, M. J.; GEERLINGS, M. I.; RUITENBERG, A.; VAN SWIETEN, J. C.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. M.; BRETELER, M. M. B. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, v. 287, n. 24, p. 3223-3229, 2002.
- FONKEN, Laura K. et al. Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming. *Brain, Behavior, and Immunity*. v. 73, p. 133-148, 2018.
- FORTES P. A. C. *Ética e Saúde*. São Paulo: Ed. Pedagógica Universitária, 1998.
- FORSTERMANN U, CLOSS E. Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*, 1994; 23(part 2):1121-31.
- FORSTERMANN U. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. Department of Pharmacology, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995; 352 :351-64.
- FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288:373-6.
- FOSTER, H.D. *Health, Disease and the Environment*. 311-16. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992.
- GACKOWSKI, D.; ROZALSKI, R.; SIOMEK, A.; DZIAMAN, T.; NICPON, K.; KLIMARCZYK, M.; ARASZKIEWICZ, A.; OLINSKI, R. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, v. 266, n. 1-2, p. 57-62, 2008.
- GAFO J. *Bioética Teológica*. 1 ed. Madri: Desclée de Brower SA; 2003.
- GAO, Y et al. TAU in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*. v. 15, n. 3, p. 283-300, 2018.
- GRAY, S. L.; ANDERSON, M. L.; CRANE, P. K.; BREITNER, J. C. S.; MCCORMICK, W.; BOWEN, J. D.; TERI, L.; LARSON, E. Antioxidant Vitamin Supplement Use and Risk of Dementia or Alzheimer's Disease in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 56, n. 2, p. 251-295, 2008.
- GOFRIT, ON. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy lowers the incidence of Alzheimer's disease in bladder cancer patients. *PLoS ONE*. v. 14, n. 11, p. 1-12, 2019.
- GUTTERIDGE, J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissues damage. *Clin. Chem.*, v.41, p.1819-1828, 1995.
- HALLIWELL B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th edn. New York: Oxford University Press Inc; 2007.

- HALLIWELL B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovas.Res.*, v. 47, p.410-418, 2000.
- HALLIWELL B. Oxidants and human disease: Some new concepts. *Faseb.J.*, v.1, p.358-364, 1987.
- HALLIWELL B., Gutteridge, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3.ed. New York: Oxford University, 1999. 936 p.
- HAMPEL, H. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018.
- HEPPNER, Frank L.; RANSOHOFF, Richard M.; BECHER, Burkhard. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. v. 16, n. 6, p. 358–372, 2015.
- HOOGMARTENS, J; CACACE, R; BROECKHOVEN, C V. Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants. *Alzheimer's Dement*. v. 13, n. 1, 2021.
- HU, X.; WANG, T.; JIN, F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, v.59, n.10, p.1006-1023, 2019.
- INTERNATIONAL, Disease. *World Alzheimer Report - The state of the art of dementia research: New frontiers*, 2018.
- IGNARRO LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.* 1989; 3(1):31-36.
- IGNARRO LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990; 30:535-60.
- IZQUIERDO, I Long-term Memory Persistence. *Future Neurology*. v. 5, p. 911-917, 2010. IZQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: ArtMed, 2002.
- IZQUIERDO, I.; IZQUIERDO, L. A.; VIANNA, M. R.; CAMMAROTA, M. *Neurobiologia da Memória*, in *Caixeta.Demência. Abordagem Multidisciplinar*. São Paulo, Atheneu, pp. 31-44, 2007.
- KAMAT, Pradip K. et al. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular Neurobiology*. v. 53, n. 1, p. 648–661, 2016.
- KANDIMALLA, Ramesh; THIRUMALA, Vani; REDDY, P. Hemachandra. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. v. 1863, n. 5, p. 1078–1089, 2017.
- KUMAR, A; SINGH, A; EKAVALI, A. review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*. 195–203, 2015.
- JELLINGER, K. A. General aspects of neurodegeneration. *J. Neural. Transm.*, v. 65, p. 101-144, 2003.
- ymorphism libraries: why and how are we building them? *Molecular Medicine Today* 5: 538-43, 2013.
- LANDEIRO, J. A. V. R. Impacto da microbiota intestinal na saúde mental. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2016.
- LAURIN, D.; MASAKI, K. H.; FOLEY, D. J.; WHITE, L. R.; LAUNER, L. J. Midlife Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Late-Life Incident Dementia – The Honolulu- Asia Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, v. 159, n. 10, p. 959-967, 2004.
- LENT, R. *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
- LIU, P et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for alzheimer's disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. v. 4, n. 1, 2019.
- LOVELL, M. A.; MARKESBERY, W. R. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, v. 58, n. 3, p. 392-396, 2001.
- LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, v. 3, n. 10, p. 579-587, 2004.
- LUCHSINGER, J. A.; TANG, M.; SHEA, S.; MAYEUX, R. Antioxidant Vitamin Intake and Risk of Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.*, v. 60, n. 2, p. 203-208, 2003.
- MANTILE, F; PRISCO, A. Vaccination against  $\beta$ -amyloid as a strategy for the prevention of Alzheimer's disease. *Biology*. v. 9, n. 12, p. 1–21, 2020.
- MARTÍNEZ, Flor Sanches. Frente a um futuro espetacular e preocupante da terapia gênica? In: CASABONA, Carlos Maria Romeo (Org.). *Biotechnology, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*. Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002. p. 95-97.
- MAS, E.; DUPUY, A. M.; SYLVAINE, A.; PORTET, F.; CRISTOL, J. P.; RITCHIE, K.; TOUCHON, J. Functional Vitamin E Deficiency in ApoE4 Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, v. 21, n. 3, p. 198-204, 2006.

- MATTSON MP (2004). Gene–diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med* 139:441–444.
- MATTSON MP, CAMANDOLA S (2001) NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest* 107:247-54.
- MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944.
- Mc CANN, A. Exploratory analysis of covariation of microbiota-derived vitamin K and cognition in older adults, 2020.
- MIGLIORE, L.; FONTANA, I.; COLOGNATO, R.; COPPEDE, F.; SICILIANO, G.; MURRI, L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol.Aging.*, v. 26, n. 5, p. 587-595, 2005.
- MOLLER HJ, GRAEBER MB (1998) The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:111–22.
- MORRIS, R. G.; SALMON, D. P. The centennial of Alzheimer's disease and the publication of *Über Eine Eigenartige Erkrankung Der Hirnrinde* by Alois Alzheimer. *Cortex*, v. 43, n. 7, p. 821-825, 2007.
- MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Reviews*, 1991;43:119-142. MOURA, RMBL. *Tratamentos da Doença de Alzheimer: Perspectivas e Suas Implicações Bioéticas*. 1. ed. São Paulo: Bookerfield, 2021a.
- MURAD F, WALDMAN S, MOLINA C, BENNETT B, LEITMAN D (1987). Regulation and role of guanylate cyclase-cyclic GMP in vascular relaxation. *Prog Clin Biol Res* 249:65-76.
- NITRINI, R. Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Bru-cki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatria*, 2005; 63:713-719.
- MURALIDAR, S et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 163, p. 1599–1617, 2020.
- NASERI, N. et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. v. 705, n. December 2018, p. 183–194, 2019.
- NG, TK Siang et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 20, n. 2, p. 1–26, 2019. NETH, B J.; CRAFT, S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages. *Frontiers in Aging Neuroscience*. v. 9, p. 1–20, 2017.
- NG, Ted Kheng Siang et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 20, n. 2, p. 1–26, 2019.
- NIRAULA, Anzela; SHERIDAN, John F.; GODBOUT, Jonathan P. Microglia Priming with Aging and Stress. *Neuropsychopharmacology*. v. 42, n. 1, p. 318–333, 2017.
- O'DONNELL, V.B.; Freeman, BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways, 2001;88: 12-21.
- ORRENIUS S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:143-83.
- PALLADINO MA, BAHJAT FR, THEODORAKIS EA, MOLDAWER LL (2003) Anti-TNF- alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2:736-46.
- PALMER RM, FERRIGE AG, MONCADA S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-6.
- PARSONS, C.G.; GRUNER, R.; ROZENTAL, J. et al. - Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 1993;32(12):1337-50.
- PASINETTI GM, AISEN PS (1998) Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience*, 87:319-324.
- PISTOLLATO, F. et al. "Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease." *Nutrition reviews* v.74, n. 10, p. 624-634, 2016.

- PÓVOA, F H. Radicais livres em patologia humana. Ed Imago, Rio de Janeiro, Brasil, p.416, 1995.
- PRESSE, N; SHATENSTEIN, B; KERGOAT, MJ; FERLAND, G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*, 2018.
- PRUDENTE, MG. *Bioética: Conceitos Fundamentais*. 1a. ed. Porto Alegre: Do Autor; 2000.
- REALE, M. Lições preliminares de direito. São Paulo, Saraiva Ed., 1976.
- REICH WT. *Encyclopedia of Bioethics*. Rev ed. New York: Simon & Schuster Macmillan; 1995.
- RICCIARELLI, R.; ARGELLATI, F.; PRONZATO, M. A.; DOMENICOTTI, C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol. Aspects Med.*, v. 28, n. 5-6, p. 591-606, 2007.
- RINALDI, P.; POLIDORI, M. C.; METASTASIO, A.; MARIANI, E.; MATTIOLI, P.; CHERUBINI, A.; CATANI, M.; CECCHETTI, R.; SENIN, U.; MECOCCI, P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurol. Aging.*, v. 24, n. 7, p. 915-919, 2003.
- ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutationa associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quim.Nova*, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.
- SANT'ANA, NJ. Terapia anti-amiloide: Antiamyloid therapy: a new strategy for treating Alzheimer's disease. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.* 127-131, 2018.
- SAYRE, L. M.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 21, n. 1, p. 172-188, 2008.
- SEGRE M, Cohen C. Definição De Valores, Moral, Eticidade e Ética. In: Segre M, Cohen C, editores. *Bioética*. 1 ed. São Paulo: EDUSP; 1995. p. 13.
- SHARMA, M; GUPTA, Y. K. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life sciences*. 2489-98, 2020.
- SHOBA, G. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*. 353-356, 2019.
- SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, IKEDA M, CHI H, LIN C, LI G, HOLMAN K, et al (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754-760.
- SIES H. Strategies of antioxidant defence. *Eur J. Biochem*. 1993, 15;215(2):213-9.
- SIES H. Oxidative Stress: From basic research to clinical application. *Am, J. Med*. 1991;91: 31-37.
- SMITH, M. A.; RICHEY HARRIS, P. L.; SAYRE, L. M.; BECKMAN, J. S.; STEELE, M.; STUCHBURY, G.; MÜNCH, G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp. Gerontol.*, v. 42 n. 1-2, p. 28-36, 2007.
- TOQUERO DE LA TORRE, F. et al. Guía de la buena práctica clínica en enfermedad de Alzheimer y otras demencias. España: International Marketing & Communications, 2004.
- TOCQUEVILLE, A. A democracia na América. 2. a ed. Belo Horizonte, Ed. Itatiaia, 1977.
- TRUZZI, A.; LAKS, J. Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, n. 1, p. 43-46, 2005.
- WALKER D, WEBSTER S, WEGRZYNIAK B, WENK G, WYSS-CORAY T (2000b) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21:383-421.
- WANG Y, Marsden PA. Nitric oxide synthases: gene structure and regulation. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 71-90.
- WEBERS, A; HENEKA, MT.; GLEESON, PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology and Cell Biology*. v. 98, n. 1, p. 28-41, 2020.
- WESTERMAN MA, COOPER-BLACKETER D, MARIASH A, KOTILINEK L, KAWARABAYASHI T, YOUNKIN LH, CARLSON GA, YOUNKIN SG, ASHE KH (2002) The relationship between Ab and memory in Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22:1858-1867.
- YANG, L et al. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 signaling in parkinsons disease dementia. *Frontiers in Neuroscience*. v. 12, n. FEB, p. 1-8, 2018.
- YAFFE, K.; CLEMONS, T. E.; MCBEE, W. L.; LINDBLAD, A. S. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: A randomized, controlled trial. *Neurology*, v. 63, n. 9, p. 1705-1707, 2004.
- XIE, Z.; TANZI, R. E. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp. Gerontol.*, v. 41, n. 4, p. 346-359, 2006.

## GESTÃO ASSISTENCIAL NO CONTEXTO HOSPITALAR CARE MANAGEMENT IN THE HOSPITAL CONTEXT GESTIÓN DEL CUIDADO EN EL CONTEXTO HOSPITALARIO

Silvio Cesar Nogueira Rabelo

<https://lattes.cnpq.br/6418650868620208>

RABELO, Silvio Cesar Nogueira. **Gestão assistencial no contexto hospitalar**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 36 – 41, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

**Orientadora: Rosa Maria Braga Lopes de Moura** - <http://lattes.cnpq.br/1198252075678764>

### RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar os desafios enfrentados no desenvolvimento de competências de gestão em contextos hospitalares sobre Gestão de Competências. Para tanto, a metodologia de investigação foi de cunho qualitativo de dois estudos de casos coletados a partir de eventos reais, com o propósito de explicar, explorar e descrever fenômenos atuais inseridos em seu próprio contexto. Portanto, uma gestão eficaz em hospitais é fundamental para garantir a qualidade dos cuidados de saúde e a satisfação dos pacientes.

**Palavras-chave:** Gestão. Assistencial. Competências.

### SUMMARY

The objective of the present study was to investigate the challenges faced in the development of management skills in hospital contexts on skills management. To this end, the research methodology was of a qualitative nature, consisting of two case studies collected from real events, with the purpose of explaining, exploring and describing current phenomena within their own context. Therefore, effective management in hospitals is essential to guarantee the quality of healthcare and patient satisfaction.

**Keywords:** Management. Assistance. Skills.

### RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue investigar los desafíos enfrentados en el desarrollo de habilidades gerenciales en contextos hospitalarios sobre Gestión de Habilidades Para ello, la metodología de investigación fue de carácter cualitativa, consistente en dos estudios de caso recopilados de hechos reales, con el propósito de explicar, explorar y describir fenómenos actuales dentro de su propio contexto. Por tanto, una gestión eficaz en los hospitales es fundamental para garantizar la calidad de la asistencia sanitaria y la satisfacción del paciente.

**Palabras clave:** Gestión. Asistencia. Habilidades.

### INTRODUÇÃO

A gestão assistencial na área da saúde é uma tarefa complexa que exige líderes competentes, comprometidos com o desenvolvimento contínuo, a inovação e a colaboração em um ambiente em constante transformação.

Ao promover uma cultura de aprendizado e adaptação contínua, as organizações de saúde podem se posicionar de forma mais sólida para oferecer assistência de alta qualidade, ao mesmo tempo em que se adaptam às mudanças e inovações necessárias para um sistema de saúde eficaz e sustentável. As competências de gestão hospitalar estão em constante evolução devido às mudanças nas políticas de saúde, ao avanço tecnológico e às demandas crescentes da sociedade (ROSENSTEIN & O'DANIEEL, 2018).

Portanto, a gestão assistencial é um elemento fundamental para aprimorar o desempenho das organizações de saúde e garantir que os líderes estejam preparados para liderar com sucesso em um ambiente desafiador e em constante transformação.

## COMPETÊNCIAS E LIDERANÇA

A gestão assistencial desempenha um papel crucial na área da saúde, sendo responsável por coordenar equipes multidisciplinares, garantir a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes e administrar recursos de forma eficiente (SCHAUFELI, 2017).

A natureza dinâmica e complexa do setor de saúde exige líderes capazes de equilibrar a excelência clínica com habilidades de gestão (PORTER-O'GRADY & MALLOCH, 2016).

A gestão assistencial envolve a progressão dos profissionais de saúde, a implementação de políticas institucionais e a tomada de decisões que afetam diretamente a qualidade da assistência hospitalar (MOHR, BATALDEN, BARACH, HUNT, 2017).

Além disso, os gestores assistenciais desempenham um papel fundamental na criação de uma cultura organizacional que valoriza a segurança do paciente, a inovação e a melhoria contínua (WEST, BARRON, DOWSETT, NEWTON, 2017).

Os gestores assistenciais desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de novos líderes, proporcionando oportunidades de aprendizado, orientação e mentoria (DALY, SPEEDY, JACKSON, 2017).

A promoção de uma cultura que valorize o desenvolvimento profissional e a liderança é essencial para atrair e reter talentos (Shantou et al., 2017). A gestão hospitalar requer competências específicas, que incluem a capacidade de gerenciamento de recursos financeiros, tomar decisões estratégicas e lidar com questões éticas (HELLRIEGEL, JACKSON & SLOCUM, 2019).

Além disso, a comunicação eficaz, a liderança situacional e a capacidade de adaptação às mudanças são competências críticas para enfrentar os desafios em ambientes hospitalares (BUCHBINDER & SHANKS, 2017).

Os líderes em saúde devem estar preparados para enfrentar esses desafios e liderar suas equipes. A formação de líderes competentes na área da saúde é um processo contínuo e desafiador. Para alcançar o sucesso nesse campo dinâmico, é fundamental que os gestores assistenciais estejam comprometidos com o desenvolvimento de novos líderes e aprimorem suas próprias habilidades de liderança (BURNS, 1978).

A liderança transformacional, proposta por Bass e Riggio (2006), destaca a importância de líderes que inspirem e motivem suas equipes, promovendo uma visão compartilhada e estimulando a inovação.

Nesse contexto em constante evolução, os gestores assistenciais também devem estar atentos às mudanças regulatórias e às tendências emergentes na área da saúde (McLaughlin & Kaluzny, 2019). A capacidade de análise de dados e a utilização de tecnologias avançadas para tomada de decisões baseadas em evidências são competências cada vez mais valorizadas.

Cabe ressaltar que a colaboração entre os diferentes níveis de liderança, desde os gestores de unidades de saúde até os líderes das organizações de saúde em nível regional ou nacional, é essencial para garantir a eficácia do sistema como um todo.

## METODOLOGIA

A metodologia de investigação foi a pesquisa de cunho quantitativo e qualitativo de caráter descritivo e exploratório. Cabe mencionar que a pesquisa descritiva possibilita descrever

as características de determinada população ou fenômeno, investigar opiniões, atitudes, crenças e, também, descobrir a existência de associações entre as variáveis estudadas possibilitando ao pesquisador formular problemas mais precisos ou criar hipóteses que possam ser investigadas futuramente (RICHARDSON, 2017).

A pesquisa qualitativa foi utilizada para compreender os desafios enfrentados pela gestão assistencial na formação de novos líderes e competências de gestão hospitalar por meio de entrevistas com gestores assistenciais, líderes de saúde e profissionais de saúde. Por outro viés, a pesquisa quantitativa foi empregada para coletar dados sobre a eficácia dos programas de desenvolvimento de liderança em hospitais por meio de questionários.

As entrevistas semiestruturadas foram realizadas com os gestores assistenciais, líderes em saúde e profissionais de saúde de diferentes hospitais. Além disso, as entrevistas foram gravadas e transcritas para análise. As questões abordadas sobre os desafios enfrentados na formação de líderes, as competências mais importantes e as estratégias utilizadas para desenvolver novos líderes.

Foi aplicado um questionário estruturado a profissionais de saúde que participaram de programas de desenvolvimento de liderança em hospitais. O questionário avaliou a eficácia desses programas de promoção de competências de gestão e liderança. Assim, os dados foram analisados quantitativamente. A seleção de participantes para as entrevistas foi baseada em critérios de inclusão, considerando a experiência na área de gestão assistencial e liderança em saúde. Foram convidados os investidores assistenciais de diferentes hospitais, líderes em saúde com histórico de formação de líderes e profissionais de saúde que participaram de programas de desenvolvimento de liderança.

Na análise qualitativa dos dados das entrevistas foi realizada por meio da análise de conteúdo, identificando temas e padrões emergentes relacionados aos desafios e estratégias de desenvolvimento de liderança. Por outro lado, a análise quantitativa dos dados dos questionários foi realizada utilizando técnicas de estatísticas descritivas para avaliar a eficácia dos programas de desenvolvimento de liderança em hospitais na promoção de competências de gestão e liderança.

Sob o ponto de vista ético e quanto ao consentimento informado, foi obtida a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição para garantir que a pesquisa seja conduzida de acordo com os princípios éticos. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e forneceram consentimento informado antes de participar.

Nas limitações da pesquisa, foi importante considerar a seleção dos participantes e a representatividade das amostras. Além disso, uma pesquisa quantitativa pode estar sujeita a respostas tendenciosas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um hospital de médio porte registrou um aumento nas taxas de hospitalização hospitalar, levando a preocupações com a segurança do paciente e a qualidade dos cuidados prestados. A gerência assistencial decidiu abordar esse problema por meio da gestão de qualidade e segurança do paciente.

As ações desenvolvidas foram a implementação de protocolos rigorosos de higiene das

mãos em toda a instituição. Para tanto, foi realizado as seguintes atividades: treinamento e conscientização de toda a equipe sobre as práticas de prevenção de infecções; o estabelecimento de um comitê de controle de infecções para monitorar e relatar casos de infecções hospitalares; revisão dos processos de esterilização e infecção; análise de incidentes e eventos adversos para identificar áreas de melhoria; engajamento de pacientes e familiares na promoção da segurança; redução significativa nas taxas de infecção hospitalar; aumento da conscientização e adesão às práticas de higiene das mãos; melhoria na cultura de segurança do paciente no hospital; maior transparência e confiança por parte dos pacientes; reconhecimento pelo órgão de acreditação de saúde pela melhoria substancial na qualidade e segurança dos cuidados.

Em outro estudo de caso, um hospital público enfrentou sérios problemas financeiros devido aos altos custos operacionais e baixa eficiência na gestão de recursos. A administração hospitalar estava sob pressão para reverter a situação financeira. Nesse contexto, as ações realizadas foram a revisão completa dos processos financeiros para identificar áreas de desperdício e ineficiência; a negociação de contratos com fornecedores para obter preços mais competitivos; implementação de um sistema de gestão de custos para monitorar perto dos gastos; treinamento da equipe administrativa em práticas de gestão financeira eficaz; estabelecimento de metas financeiras claras e acompanhamento regular do desempenho em relação a essas metas e redefinição das políticas de faturamento e cobrança para reduzir a inadimplência.

Os resultados apontam a redução dos custos operacionais em 15% no primeiro ano; melhoria na eficiência dos processos administrativos; aumento na receita devido à redução da inadimplência; estabilização das finanças do hospital e retorno à sustentabilidade financeira; melhoria na confiança das partes interessadas, incluindo pacientes e financiadores.

Tendo em vista os resultados descritos acima, os dois estudos de caso ilustram a importância das competências de gestão hospitalar na resolução de problemas complexos em ambientes de saúde. A gestão de qualidade e segurança do paciente e a gestão de recursos financeiros são apenas algumas das áreas críticas em que líderes hospitalares eficazes podem fazer a diferença.

No primeiro estudo de caso, a gestão de qualidade e segurança do paciente foi essencial para enfrentar o desafio das altas taxas de hospitalização. A implementação de protocolos rigorosos, o treinamento da equipe e o envolvimento dos pacientes foram desenvolvidos para uma redução significativa nas infecções hospitalares. Isso não apenas melhorou a qualidade dos cuidados, mas também declarou o compromisso do hospital com a segurança do paciente, fortalecendo a confiança da comunidade e a confiança na instituição.

No segundo estudo de caso, a gestão de recursos financeiros teve um papel crucial na recuperação financeira de um hospital. A análise dos cuidados dos processos financeiros, a negociação de contratos e a implementação de um sistema de gestão de custos permitiram ao hospital reduzir custos operacionais significativamente. Isso não apenas estabeleceu as finanças da instituição, mas também permitiu que os recursos fossem direcionados para melhorias na qualidade dos cuidados.

Os estudos destacam a importância da liderança eficaz na gestão hospitalar. Os gestores hospitalares que lideraram esses esforços obtiveram habilidades de liderança, comunicação eficaz e capacidade de tomar decisões baseadas em evidências. Além disso, eles promoveram uma cultura de inovação e melhoria contínua, incentivando a equipe a buscar constantemente as melhores práticas.

Nos estudos de caso supracitados, destacam-se duas áreas fundamentais da gestão hospitalar: a gestão de qualidade e segurança do paciente e a gestão de recursos financeiros. Ambas desempenham um papel crítico na prestação de cuidados de saúde de alta qualidade e na sustentabilidade financeira das instituições hospitalares. É importante observar que esses desafios são comuns na gestão hospitalar e que a competência nessas áreas é essencial para o sucesso das instituições de saúde. Líderes hospitalares bem-sucedidos devem ser capazes de equilibrar a busca pela qualidade dos cuidados com a eficiência financeira, garantindo que os recursos sejam alocados de forma responsável.

Em síntese, os estudos de caso demonstraram como as competências de gestão hospitalar, incluindo a gestão de qualidade e segurança do paciente e a gestão de recursos financeiros, podem ser aplicadas de forma eficaz para enfrentar desafios complexos na área de saúde. Sendo assim, liderança, comunicação, tomada de decisões informadas e uma cultura de melhoria contínua são elementos essenciais para o sucesso na gestão hospitalar.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestão hospitalar é um campo complexo e desafiador, onde a qualidade dos cuidados de saúde e a eficiência operacional são de suma importância. Através dos estudos de caso apresentados, ficou evidente que as competências de gestão hospitalar desempenham um papel crítico na resolução de problemas e na melhoria do desempenho das instituições de saúde.

No primeiro estudo de caso, a gestão de qualidade e segurança do paciente demonstrada é essencial para a redução das taxas de hospitalização. Isso não apenas melhorou a qualidade dos cuidados prestados, mas também fortaleceu a confiança dos pacientes e a confiança do hospital. A gestão da qualidade e segurança do paciente não é apenas uma preocupação ética, mas também uma necessidade operacional para garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes.

No segundo estudo de caso, a gestão de recursos financeiros teve um papel fundamental na recuperação financeira do hospital. A eficiência na alocação de recursos, a negociação de contratos e a gestão de custos desenvolvida para a estabilização das finanças da instituição. A gestão financeira responsável é essencial para garantir a sustentabilidade financeira e a capacidade de continuar a prestar cuidados de alta qualidade.

Em ambos os casos, os líderes hospitalares desempenharam um papel crucial na implementação de mudanças bem-sucedidas. Suas competências de liderança, comunicação eficaz e tomada de decisões informadas foram fundamentais para superar desafios e alcançar resultados positivos. Além disso, eles promoveram uma cultura de inovação e melhoria contínua, incentivando a equipe a buscar constantemente as melhores práticas.

As contribuições deste estudo têm como escopo, auxiliar na melhoria dos programas de desenvolvimento de liderança em hospitais e na promoção de uma gestão mais eficaz na área da saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASS, B. M., & Riggio, R. E. (2006). *Transformational leadership* (2nd ed.). Psychology Press.
- Buchbinder, R., & Shanks, M. (2017). *Essentials of healthcare management* (7th ed.). Jones & Bartlett Learning.
- BURNS, J. M. (1978). *Leadership*. Harper & Row.
- DALY, A., Speedy, S., & Jackson, D. (2017). Developing leaders in healthcare: A review of the literature. *Journal of Health Organization and Management*, 31(7), 965-982.
- HELLRIEGEL, D., Jackson, S. E., & Slocum, J. W. (2019). *Organizational behavior: Essentials for managing people and organizations* (14th ed.). Cengage Learning.
- MCLAUGHLIN, C. P., & Kaluzny, A. D. (2019). *Health care administration: A guide to organizations, systems, and leadership* (11th ed.). Jones & Bartlett Learning.
- MOHR, J. J., Batalden, P. B., Barach, P., & Hunt, D. L. (2017). The triple aim: Care, health, and cost. *BMJ*, 358, j3359.
- PORTER-O'GRADY, T., & Malloch, K. (2016). *Quantum leadership: Advancing healthcare through the power of relationships*. Jones & Bartlett Learning.
- RICHARDSON, R. J. (2017). *Pesquisa social: Métodos e técnicas* (4th ed.). Atlas.
- ROSENSTEIN, A. H., & O'Daniel, M. M. (2018). The leadership imperative in healthcare: A call for change. *Journal of Nursing Administration*, 48(1), 18-24.
- SCHAUFELI, W. B. (2017). *Management in health care: A systems approach*. Routledge.
- SHANTOU, S., Papathanasiou, I., Papathanasiou, V., & Papathanasiou, A. (2017). Leadership development in healthcare: A systematic review. *Journal of Health Organization and Management*, 31(7), 983-1002.
- WEST, C. P., Barron, D. E., Dowsett, S., & Newton, J. (2017). A culture of safety and quality: The role of leadership. *BMJ Quality & Safety*, 26(10), 789-796.

## POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS: QUAIS SUAS IMPLICAÇÕES?

### THERAPEUTIC POTENTIAL OF ESSENTIAL OILS: WHAT ARE THEIR IMPLICATIONS?

### POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS ACEITES ESSENCIALES: ¿CUÁLES SON SUS IMPLICACIONES?

Mauro Luis Melo Pinto

maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luis Melo. **Potencial terapêutico dos óleos essenciais: quais suas implicações?** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 42 – 48, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

#### RESUMO

Os óleos essenciais (OE) são compostos líquidos complexos, bioativos e voláteis, que exibem odores e cores característicos. Originam-se a partir de metabólitos secundários presentes em diversas partes das plantas, como brotos, flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutas e cascas. Os OEs desempenham um papel fundamental na prática terapêutica secular conhecida como aromaterapia, que utiliza esses óleos para promover a saúde, bem-estar e higiene do indivíduo, conforme definido pelo Ministério da Saúde. Os óleos essenciais têm sido amplamente utilizados devido às suas propriedades naturais já observadas, tais como atividades antibacterianas, antifúngicas e inseticidas. Esses benefícios são atribuídos às propriedades terapêuticas dos OEs, tornando-os uma escolha popular para abordagens terapêuticas e cuidados com a saúde. Sendo assim, este artigo teve como objetivo por meio de uma revisão da literatura identificar as propriedades dos OEs bem como suas aplicações. Concluiu-se que o uso dos óleos essenciais pode trazer benefícios para os indivíduos em relação à atividades antimicrobianas.

**Palavras-chave:** óleos essenciais; medicina integrativa; terapias

#### SUMMARY

Essential oils (EO) are complex, bioactive and volatile liquid compounds that exhibit characteristic odors and colors. They originate from secondary metabolites present in various parts of plants, such as buds, flowers, leaves, stems, branches, seeds, fruits and bark. EOs play a key role in the centuries-old therapeutic practice known as aromatherapy, which uses these oils to promote the health, well-being and hygiene of the individual, as defined by the Ministry of Health. Essential oils have been widely used due to their already observed natural properties, such as antibacterial, antifungal and insecticidal activities. These benefits are attributed to the therapeutic properties of EOs, making them a popular choice for therapeutic approaches and health care. Therefore, this article aimed, through a literature review, to identify the properties of EOs as well as their applications. It was concluded that the use of essential oils can bring benefits to individuals in relation to antimicrobial activities.

**Keywords:** essential oils; integrative medicine; therapies

#### RESUMEN

Los aceites esenciales (AE) son compuestos líquidos complejos, bioactivos y volátiles que exhiben olores y colores característicos. Se originan a partir de metabolitos secundarios presentes en diversas partes de las plantas, como capullos, flores, hojas, tallos, ramas, semillas, frutos y corteza. Los AE juegan un papel clave en la práctica terapéutica centenaria conocida como aromaterapia, que utiliza estos aceites para promover la salud, el bienestar y la higiene del individuo, tal y como define el Ministerio de Sanidad. Los aceites esenciales han sido ampliamente utilizados debido a sus propiedades naturales ya observadas, tales como actividades antibacterianas, antifúngicas e insecticidas. Estos beneficios se atribuyen a las propiedades terapéuticas de los aceites esenciales, lo que los convierte en una opción popular para los enfoques terapéuticos y el cuidado de la salud. Por lo tanto, este artículo tuvo como objetivo, a través de una revisión de la literatura, identificar las propiedades de los AE, así como sus aplicaciones. Se concluyó que el uso de aceites esenciales puede traer beneficios a los individuos en relación a las actividades antimicrobianas.

**Palabras clave:** aceites esenciales; medicina integrativa; terapias

## INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais (OE) são substâncias líquidas complexas, bioativas e voláteis que exibem odores e cores característicos. Eles são formados a partir de metabólitos secundários encontrados em várias partes das plantas, como brotos, flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutas e cascas. A composição dos óleos essenciais é dominada por classes distintas de compostos, incluindo ésteres de ácidos graxos, mono e sesquiterpenos, terpenos, fenilpropanóides e álcoois aldeídos. A história dos óleos essenciais remonta a mais de seis mil anos, com os egípcios sendo os primeiros a reconhecerem suas propriedades medicinais. No entanto, somente durante a Idade Média, os óleos essenciais começaram a ser extraídos e comercializados, graças à descoberta de suas notáveis propriedades antimicrobianas. Os Árabes desempenharam um papel fundamental nesse processo, sendo os pioneiros no desenvolvimento de métodos como o arraste a vapor e a hidrodestilação para obter esses compostos valiosos (LAVABRE, 2018).

Segundo Paviani *et al.* (2019) suas notáveis propriedades terapêuticas incluem ações anti-inflamatórias e antibacterianas, evidenciadas por seus estudos. A composição desses óleos consiste principalmente em mono e sesquiterpenos, além de fenilpropanóides, cujos metabolitos conferem em suas distintas características organolépticas. A extração dos OE é realizada por meio de várias técnicas, entre as quais se destacam o arraste a vapor, a prensagem do pericarpo de frutos cítricos, a extração por solventes, a enfloração, o fluido supercrítico, e outras metodologias (BIZZO, *et al.*, 2008).

Os OEs desempenham um papel fundamental na aromaterapia, uma prática terapêutica secular que utiliza esses óleos para promover a saúde, o bem-estar e a higiene do indivíduo, conforme definido pelo Ministério da Saúde. No Brasil, a aromaterapia é reconhecida como uma Prática Integrativa e Complementar (PIC) amplamente adotada tanto de forma individual como coletiva. Muitas vezes, é associada a outras abordagens terapêuticas para complementar o restabelecimento do equilíbrio físico e emocional. Essa prática tem se mostrado particularmente valiosa no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente na área hospitalar, devido à sua eficácia e economia. Os OEs possuem matéria-prima de baixo custo em comparação com as grandes vantagens que podem proporcionar. Dessa forma, sua utilização pode contribuir significativamente para a oferta de cuidados de saúde acessíveis e efetivos para a população (BRASIL, 2018).

Assim, esse artigo visa trazer um breve levantamento bibliográfico acerca das propriedades dos óleos essenciais e suas aplicações.

## PROPRIEDADES DOS ÓLEOS ESSENCIAIS

Na natureza, os óleos essenciais desempenham um importante papel de proteção para as plantas, agindo como uma defesa contra predadores, como insetos e microrganismos. Além disso, têm a função de atrair polinizadores, contribuindo para a dispersão de pólen e sementes.

Essas substâncias essenciais são compostas por elementos que lhes conferem características únicas, como aroma, cor e propriedades antissépticas. São armazenados em células secretoras, camadas epidérmicas, cavidades, canais ou tricomas glandulares, presentes em todos os órgãos das plantas. Essa distribuição ampla permite que as plantas utilizem os óleos essenciais de maneira versátil e adaptativa para protegerem-se e interagirem com o ambiente ao seu redor (BAKKALI *et al.*, 2008).

Ainda de acordo com os autores acima citados, os óleos essenciais têm sido amplamente empregados por suas propriedades já observadas na natureza, ou seja, por suas atividades antibacterianas, antifúngicas e inseticidas. Atualmente, são conhecidos cerca de 3000 óleos essenciais, dos quais 300 são comercialmente importantes, especialmente para as indústrias farmacêutica, agrônômica, alimentícia, sanitária, cosmética e de perfumaria. Os OEs ou alguns de seus componentes são usados em perfumes e produtos de maquiagem, em produtos sanitários, na odontologia, na agricultura, como conservantes e aditivos alimentares e como remédios naturais. Por exemplo, d-limoneno, acetato de geranila ou d-carvona são empregados em perfumes, cremes, sabonetes, como aditivos de sabor para alimentos, como fragrâncias para produtos de limpeza doméstica e como solventes industriais. Além disso, os OEs são usados em massagens como misturas com óleo vegetal ou em banhos, mas mais frequentemente em aromaterapia. Alguns óleos essenciais parecem exibir propriedades medicinais particulares que têm sido reivindicadas para curar uma ou outra disfunção orgânica ou distúrbio sistêmico.

Os OEs possuem uma ação anti-inflamatória que pode estar relacionada à sua atividade antioxidante. Esses óleos são capazes de eliminar diversos radicais livres, como superóxido, hidroxiprolina, hidroxila, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico, entre outros, os quais são produzidos durante o processo inflamatório em várias células de defesa, incluindo monocitos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (Tsai *et al.*, 2011; Ribeiro *et al.*, 2016). Além disso, a atividade anti-inflamatória dos OEs pode ser atribuída a interações com cascatas de sinalização envolvendo citocinas, bem como à regulação dos fatores de transcrição e expressão de genes pró-inflamatórios (SÁ *et al.*, 2014).

Diversos estudos têm comprovado as atividades anti-inflamatórias de extratos vegetais obtidos por diferentes métodos de extração. No entanto, é importante destacar que há uma carência de pesquisas que investiguem especificamente essas propriedades nos OEs e em seus constituintes isolados. Os OEs são compostos por elementos voláteis, cuja presença e proporções variam entre espécies devido a fatores abióticos como clima, solo, luminosidade e outros elementos ambientais. Essa diversidade de fatores influencia diretamente na composição química dos OEs, o que pode explicar as variações em suas propriedades terapêuticas (FACCHINI *et al.*, 2012).

Os óleos essenciais são misturas naturais muito complexas que podem conter cerca de 20-60 componentes em concentrações bastante diferentes. Eles são caracterizados por dois ou três componentes principais em concentrações bastante altas (20-70%) em comparação com outros componentes presentes em quantidades de traço. Por exemplo, carvacrol (30%) e timol (27%) são os principais componentes do óleo essencial de *Origanum compactum*, linalol (68%) do óleo essencial de *Coriandrum sativum*,  $\alpha$ - e  $\beta$ -tuiona (57%) e cânfora (24%) do óleo essencial de *Artemisia herba-alba*, 1,8-cineol (50%) do óleo essencial de *Cinnamomum camphora*,  $\alpha$ -felandreno (36%) e limoneno (31%) da folha e carvona (58%) e limoneno (37%) da semente *Anethum graveolens* óleo essencial, mentol (59%) e mentona (19%) do óleo essencial de *Mentha piperita*. Geralmente, esses principais componentes determinam as propriedades biológicas dos óleos essenciais. Os componentes incluem dois grupos de origem biossintética distinta, que são os terpenos e os compostos aromáticos (PICHERSKY *et al.*, 2006).

As plantas medicinais, assim como os medicamentos sintéticos, contêm grupos de compostos farmacologicamente ativos que exercem efeitos nos organismos vivos. Para o uso terapêutico adequado dessas plantas, é fundamental conhecer previamente seus compostos e avaliar suas potencialidades terapêuticas, bem como considerar a toxicidade associada. A determinação da toxicidade é essencial para garantir uma formulação segura e uma estratégia apropriada para seu uso. Apesar do crescente interesse no uso terapêutico dos óleos essenciais, ainda existem poucos estudos que forneçam informações sobre sua toxicidade em relação à saúde humana e animal. Nesse contexto, uma grande parte dos fitoterápicos atualmente utilizados não possui seu perfil tóxico devidamente esclarecido (SANTIN, 2013).

## APLICAÇÃO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais apresentam uma possibilidade de tratamento auxiliar ou exclusivo para diversas patologias, sendo que a indicação se dá por meio do tipo mais adequado que responde ao princípio ativo de cada OE. Sendo assim, a seguir serão apresentados alguns estudos que trazem resultados positivos na utilização do OE.

Um estudo realizado por Sichieri *et al.* (2019), confirmou a ação antimicrobiana do óleo de *M. alternifolia*, devido a predominância do composto terpinen-4-ol que compõe 40% do óleo, que corresponde ao efeito de inibição sobre o crescimento e desenvolvimento de microrganismos, dentre eles a *Staphylococcus aureus* uma das responsáveis pelo aparecimento da acne.

Enshaieh S, *et al.* (2007) e Malhi, *et al.* (2017), apresentaram resultados importantes para comprovar a eficácia do óleo essencial de *M. alternifolia* no tratamento da acne. Os autores reforçam em sua discussão e conclusão, a eficácia do tratamento da acne vulgar com uso do OE de *M. alternifolia*, o que fortifica a aplicação do óleo sendo segura e efetiva, além disso os trabalhos revelaram que a ocorrência de efeitos negativos pelo uso do gel de OE de *M. alternifolia* foi considerado tolerável em relação ao benefício. Malhi, *et al.* (2017), porém, apresenta em seu artigo informações pertinentes quanto aos efeitos causados pelo uso do OE, alguns participantes apresentaram descamação e ressecamento da pele, esses sendo classificados como moderados durante a 4ª semana de uso, e coceira leve ao fim da aplicação, o que viabiliza a conclusão de que apesar de ser um produto de origem natural,

também pode ocasionar efeitos colaterais, porém, estes não superam os benefícios verificados nas pesquisas.

Machado *et al.* (2020) em seu estudo teve como objetivo avaliar a influência dos óleos essenciais de lavanda, alecrim e melaleuca sobre a proliferação, expressão de metaloproteínas e a síntese de colágeno e de ácido hialurônico, além da atividade de collagenase em fibroblastos dérmicos humanos. Os autores notaram que os óleos essenciais de lavanda e de alecrim mostraram potencial efeito no combate às alterações cutâneas causadas no processo de envelhecimento, como promover o aumento significativo da síntese de ácido hialurônico e para o OE de lavanda promover o aumento de colágeno. Ademais, os óleos essenciais de lavanda e alecrim demonstraram uma redução significativa na atividade da enzima collagenase. Além disso, os resultados indicaram uma significativa diminuição na secreção das enzimas MMP-1, MMP-2 e MMP-9 em resposta ao tratamento com os óleos essenciais de lavanda e alecrim.

Os OE apresentam propriedade antimicrobiana frente a fungos e bactérias, sendo que normalmente as Gram positivas são mais susceptíveis que as Gram negativas e que baixos valores de CIM inibem o crescimento desses organismos. Os mecanismos de ação antimicrobiana foram parcialmente elucidados, sendo que o óleo essencial de *tea tree* (*Melaleuca alternifolia*) causa lise e perda da integridade da membrana, devido à saída de íons e inibição da respiração (CARSON *et al.*, 2006).

Juhas *et al.* (2009) analisaram os efeitos da administração oral do OE de *R. officinalis* no edema de pata e colite induzidos. Essa atividade anti-inflamatória provavelmente deveu-se a inibição da acetilcolinesterase e consequente relaxamento vascular sendo que o 1,8-cineol pode ter conferido este efeito pela inibição da produção de citocinas em linfócitos (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-4 e IL-5) e em monócitos (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 e IL-8).

O estudo de Takaki *et al.* (2008) evidenciou que dentre seus compostos foram identificados os terpenos mirceno e 1,8-cineol como responsáveis pela ação anti-inflamatória sobre a diminuição do volume de exsudato inflamatório e inibição de leucócitos na pleurisia induzida por carragenina independente da via de administração. Esse mecanismo foi possivelmente devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à liberação de outros mediadores endógenos.

Um estudo proposto por Santin *et al.* (2013) teve como objetivo avaliar a atividade antifúngica in vitro do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente a isolados clínicos de *Malassezia pachydermatis*. As folhas secas de *O. vulgare* foram adquiridas de distribuidor comercial com certificado de qualidade e origem e encaminhadas para extração do óleo essencial e cromatografia. Para realização do teste in vitro foi utilizada a técnica de microdiluição em caldo (CLSI M27A3) com modificações para fitofármacos e *M. pachydermatis*. O óleo essencial de orégano foi testado nas concentrações de 28 a 0,87 mg/mL diluído em caldo *Sabouraud* com 1% de *tween*. Todos os isolados foram testados em duplicata. Na análise cromatográfica do óleo essencial foram identificados 12 compostos, sendo timol, 4-terpineno e 4-terpineol os compostos majoritários. A CIM e a CFM dos isolados de *M. pachydermatis* variaram de  $\leq 0,87$  a 7mg/mL, com valores de CIM50 e CIM90 de 1,18 47 e 3,28 mg/mL, respectivamente. Com este estudo foi possível concluir que o *M. pachydermatis* é sensível ao óleo essencial de orégano mesmo em concentrações baixas. Desta maneira, o óleo essencial de orégano apresenta-se como promissor de novos fármacos para o tratamento das otites e dermatites fúngicas na clínica de pequenos animais.

Outro estudo realizado por Santini *et al.* (2014) objetivou-se avaliar a suscetibilidade in vitro das leveduras *Malassezia pachydermatis*, *Candida spp* e *Trichosporon asahii* aos óleos essenciais de *Origanum majorana* e *Rosmarinus officinalis*. Os materiais vegetais foram adquiridos de distribuidor comercial e encaminhados para extração do óleo e cromatografia gasosa. No teste in vitro foi utilizada a técnica de microdiluição em caldo (CLSI M27A3) com modificações para fitofármacos e *M. pachydermatis*. Os óleos essenciais foram testados nas concentrações de 60 a 1,87 mg/mL e 112,8 a 3,52mg/mL para o óleo de manjerona e alecrim, respectivamente. Todos os isolados foram testados em duplicata. Os compostos majoritários da manjerona foram timol, 4-terpineol e p-cimeno e do óleo essencial de alecrim os compostos  $\alpha$ -pineno e 1,8 cineol. Os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) variaram de  $\leq 1,87$  a 38 30 mg/mL para

o óleo essencial de manjerona e de  $\leq 3,52$  a  $112,8$  mg/mL para o óleo essencial de alecrim para as leveduras *M. pachydermatis*, *Candida spp* e *T. asahii*. Tanto o óleo essencial de manjerona, como o óleo essencial de alecrim apresentaram valores de CIM e CFM mais baixos para os isolados de *M. pachydermatis*. Conclui-se que os óleos essenciais de *O. majorana* e *R. officinalis* possuem atividade antifúngica in vitro frente a leveduras isoladas de animais.

Facchini *et al.* (2012) avaliaram o efeito do timol e carvacrol presentes no OE de *T. vulgaris*, edema da orelha induzida e quimiotaxia in vitro. Evidenciaram que o carvacrol e o timol inibiram significativamente o edema inflamatório. No entanto, apenas o carvacrol inibiu a migração de leucócitos enquanto o timol exerceu um efeito quimiotático potente. O carvacrol aplicado topicamente na orelha reduziu a formação de edema e o timol apresentou apenas uma resposta irritativa, provavelmente pela liberação de histamina e prostanóides.

Zou *et al.* (2014) demonstraram que a integridade da barreira intestinal foi melhorada pelo tratamento com o OE de *O. vulgare* na dieta de porcos. Provavelmente o constituinte carvacrol predispôs ainda uma menor população de *Escherichia coli* no jejuno, íleo e cólon no controle possivelmente devido a maior inativação da inflamação, que se refletiu na inibição da proteína quinase ativada por mitógenos, da proteína quinase B, do fator nuclear  $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B), vias de sinalização e expressão de citocinas inflamatórias no jejuno.

No Reino Unido em 2014 um estudo utilizou os óleos essenciais de bergamota (*Citrus bergamia*) e lavanda (*Lavandula angustifolia*) com o objetivo de reduzir os sintomas da depressão e da ansiedade, no qual, os pacientes receberam massagem usando o OE diluído em óleo mineral carreador por 12 semanas. Os resultados indicaram que os pacientes tratados com óleo, em comparação com um grupo de controle, apresentaram um menor nível de ansiedade e depressão, indicando que o OE de *L. angustifolia* possui atividades ansiolíticas e antidepressivas (LEMON, 2014).

Em outro estudo no Estado de Indianápolis nos Estados Unidos foi observado o efeito do OE de *L. angustifolia* com relação à ansiedade e depressão em mulheres no pós-parto. Dois grupos de mulheres receberam massagens e inalação do óleo essencial de lavanda diluído em óleo de rosas, na concentração de 2%. Ambos os grupos tiveram uma redução notável nos níveis de ansiedade e depressão, mas o grupo que recebeu massagem com utilização de óleos essenciais teve os melhores resultados. Confirmando que o OE tem atividade terapêutica, e que a mesma pode ser potencializada pela associação de técnicas, como a massagem (CONRAD e ADAMS, 2012).

No Irã, foi avaliado o efeito da aplicação tópica de óleo essencial de *L. angustifolia*, em pacientes que fazem hemodiálise. Segundo o estudo, a ansiedade pode agravar os quadros de dor dos pacientes, dessa forma, o tratamento com OE ansiolítico poderia ajudar. Diante disso, um dos grupos do estudo recebeu o OE com aplicação direta na pele (concentração 100%), os outros receberam água no lugar do óleo, ou nenhum tipo de intervenção. Comparando os resultados, a intensidade de dor nos pacientes que receberam o óleo essencial foi significativamente menor, o que indica que a redução da ansiedade está relacionada aos níveis de dor e que o óleo pode possuir um efeito analgésico (GHODSI *et al.*, 2015).

Tabouti e colaboradores (2016) avaliaram a eficácia de dois óleos *in vitro*, *Melaleuca alternifolia* e *Copaifera officinalis* na inibição da adesão ao biofilme de *Candida albicans* e como resultado verificaram que ambos os óleos promoveram significativa redução da aderência nas cepas testadas e destacaram que o TTO inibiu completamente o crescimento de *Candida albicans*.

O óleo de melaleuca também é empregado em produtos na odontologia, principalmente os destinados à redução de placa, gengivite, periodontite e cárie dentária. Evidências *in vitro* mostraram que a *Melaleuca alternifolia* tem efeitos bactericidas e bacteriostáticos contra os periodontopatógenos mais prevalentes. Estudos clínicos encontraram efeitos na redução da inflamação gengival, antiplacas, propriedades antioxidantes benéficas para o hospedeiro e redução das respostas imunoinflamatórias aos patógenos (SANTAMARIA *et al.*, 2014; CASARIN *et al.*, 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de óleos essenciais na medicina e terapias complementares tem se mostrado uma abordagem promissora e versátil ao longo dos anos. Essas substâncias naturais, extraídas de plantas, carregam consigo propriedades terapêuticas que podem proporcionar uma série de benefícios para a

saúde física, mental e emocional. Nesta conclusão, destaca-se alguns dos principais benefícios do uso de óleos essenciais em terapias médicas.

**Efeitos terapêuticos abrangentes:** Os óleos essenciais têm sido amplamente estudados e comprovados em seus efeitos terapêuticos. Suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes têm sido utilizadas para tratar uma variedade de condições de saúde, incluindo inflamações, distúrbios de ansiedade e inflamações fúngicas.

**Menor probabilidade de efeitos colaterais:** Em comparação com muitos medicamentos sintéticos, os óleos essenciais geralmente apresentam menos efeitos colaterais indesejados quando usados corretamente. Isso torna essas terapias uma opção interessante para pessoas que buscam tratamentos mais naturais e menos invasivos.

**Impacto positivo no bem-estar emocional:** Muitos óleos essenciais possuem propriedades calmantes e relaxantes, capazes de aliviar o estresse, a ansiedade e até mesmo ajudar a combater sintomas leves de depressão. Quando usados em terapias de aromaterapia, por exemplo, esses óleos podem proporcionar um ambiente acolhedor e ajudar a promover o equilíbrio emocional.

**Acesso facilitado e utilização prática:** Os óleos essenciais estão amplamente disponíveis e podem ser utilizados de diversas formas, como inalação, aplicação tópica ou até mesmo em algumas situações, ingestão controlada. Sua facilidade de uso torna-os acessíveis para muitas pessoas, o que pode levar a uma melhoria geral na qualidade de vida.

Entretanto, é fundamental ressaltar que o uso seguro e adequado dos óleos essenciais é imprescindível. Antes de iniciar qualquer terapia com óleos essenciais, é aconselhável buscar orientação profissional, como um médico, terapeuta ou aromaterapeuta, que possa avaliar as necessidades individuais do paciente e recomendar as melhores opções para cada caso.

Em suma, o uso de óleos essenciais em terapias médicas oferece uma perspectiva promissora no campo da saúde e do bem-estar. Seus benefícios abrangentes, menor probabilidade de efeitos colaterais, impacto positivo no bem-estar emocional e capacidade de complementar os tratamentos convencionais tornam-nos uma opção valiosa para melhorar a qualidade de vida das pessoas. Com o devido cuidado e orientação, os óleos essenciais podem ser uma adição valiosa ao arsenal de terapias disponíveis, proporcionando uma abordagem mais holística para a saúde e o equilíbrio, porém é necessário que haja mais estudos clínicos duplo-cego randomizados para comprovar definitivamente sua eficácia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKKALI, Fadil *et al.* Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BIZZO, Humberto R.; HOVELL, Ana Maria C.; REZENDE, Claudia M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química nova*, v. 32, p. 588-594, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. 2018. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702\\_22\\_03\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html). Acesso em: 12 de maio de 2023.
- CARSON, Christine F.; HAMMER, Katherine A.; RILEY, Thomas V. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clinical microbiology reviews*, v. 19, n. 1, p. 50-62, 2006.
- CASARIN, Máisa *et al.* Melaleuca alternifolia e sua aplicação contra a placa dental e doenças periodontais: uma revisão sistemática. *Pesquisa em Fitoterapia*, v. 32, n. 2, p. 230-242, 2018.
- CONRAD, Pam; ADAMS, Cindy. The effects of clinical aromatherapy for anxiety and depression in the high risk postpartum woman—a pilot study. *Complementary therapies in clinical practice*, v. 18, n. 3, p. 164-168, 2012.
- ENSHAIH, Shahla *et al.* The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, v. 73, p. 22, 2007.
- FACHINI-QUEIROZ, Fernanda Carolina *et al.* Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2012, 2012.
- GHODS, Ali Asghar *et al.* The effect of topical application of lavender essential oil on the intensity of pain caused by the insertion of dialysis needles in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Complementary therapies in medicine*, v. 23, n. 3, p. 325-330, 2015.

- JUHÁS, Štefan et al. Efeitos anti-inflamatórios do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* em camundongos. *Acta Veterinaria Brno*, v. 78, n. 1, p. 121-127, 2009.
- LAVABRE, M. Aromaterapia. A cura pelos óleos essenciais. Rio de Janeiro: Nova, 2018.
- LEMON, Katie. An assessment of treating depression and anxiety with aromatherapy. *International journal of aromatherapy*, v. 14, n. 2, p. 63-69, 2004.
- MACHADO, Bruna Fernanda Murbach Teles. Óleos essenciais: verificação da ação antimicrobiana in vitro, na água e sobre a microbiota da pele humana. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. 2011.
- MACHADO, Ana Carolina Henriques Ribeiro et al. Efeitos anti-idade dos óleos essenciais de lavanda, alecrim e melaleuca em fibroblastos dérmicos humanos. *Revista Científica de Estética e Cosmetologia*, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2020.
- MALHI, Harsimran Kaur et al. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 58, n. 3, p. 205-210, 2017.
- PAVIANI, Bibiana Amaral; TRIGUEIRO, Tatiane Herreira; GESSNER, Rafaela. O uso de óleos essenciais no trabalho de parto e parto: revisão de escopo. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 23, p. 1-8, 2019.
- PICHERSKY, Eran; NOEL, Joseph P.; DUDAREVA, Natalia. Biosynthesis of plant volatiles: nature's diversity and ingenuity. *Science*, v. 311, n. 5762, p. 808-811, 2006.
- SÁ, Rita de Cássia da Silveira e *et al.* A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, v. 19, n. 2, p. 1459-1480, 2014.
- SANTAMARIA JR, Milton et al. Antimicrobial effect of Melaleuca alternifolia dental gel in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v. 145, n. 2, p. 198-202, 2014.
- SANTIN, Rosema. Potencial antifúngico e toxicidade de óleos essenciais da família Lamiaceae. Tese doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.
- SANTIN, Rosema et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente a *Malassezia pachydermatis*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 66, p. 367-373, 2014.
- SICHERI, Francini C. Passos; DE ASSIS KRETZL, Francisco; BONAPAZ, Rubia. Avaliação da capacidade antimicrobiana de amostras comerciais do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* e de *Rosmarinus officinalis*. *TCC's Biomedicina*, 2019.
- TAKAKI, I. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *Journal of medicinal food*, v. 11, n. 4, p. 741-746, 2008.
- ZOU, Yi et al. O óleo essencial de orégano melhora a morfologia intestinal e a expressão de proteínas de tight junction associadas à modulação de bactérias intestinais selecionadas e ao estado imunológico em um modelo suíno. *BioMed pesquisa internacional*, v. 2016, 2016.

## A TÉCNICA ILIB EM PACIENTES PEDIÁTRICOS E SUAS IMPLICAÇÕES THE ILIB TECHNIQUE IN PEDIATRIC PATIENTS AND ITS IMPLICATIONS LA TÉCNICA ILIB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SUS IMPLICACIONES

Mauro Luis Melo Pinto  
maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luis Melo. **A técnica ILIB em pacientes pediátricos e suas implicações.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 49 – 55, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

### RESUMO

ILIB (Intravascular Laser Irradiation of Blood) é uma técnica terapêutica que foi descoberta e realizada na antiga União Soviética na década de 1980. Conhecido como irradiação intravascular do sangue com o laser, emite uma energia que proporciona a ativação da regulação e a sincronização neuro-humoral bem como a modulação celular com efeitos antioxidantes, metabólicos, imunológicos, antiespasmódicos, sedativos, cicatrizantes, analgésicos, antiinflamatórios e aumento da circulação sanguínea. Este artigo propôs por meio de uma revisão integrativa verificar as implicações do uso da técnica ILIB em pacientes pediátricos e seus benefícios. Como resultado foram encontrados três estudos. Dois deles avaliaram o controle da ansiedade em pacientes infanto-juvenis relacionados a atendimentos odontológicos e um deles avaliou a diminuição da inflamação no caso de artrite idiopática juvenil. Concluiu-se com esse artigo que nesses casos a técnica ILIB pode ser favorável aos tratamentos propostos.

**Palavras-chave:** Fotobiomodulação, ILIB, pediatria

### SUMMARY

ILIB (Intravascular Laser Irradiation of Blood) is a therapeutic technique that was discovered and performed in the former Soviet Union in the 1980s. Known as intravascular laser irradiation of blood, it emits energy that provides regulation activation and neuro-synchronization. Humoral as well as cell modulation with antioxidant, metabolic, immunological, antispasmodic, sedative, healing, analgesic, anti-inflammatory effects and increased blood circulation. This article proposed, through an integrative review, to verify the implications of using the ILIB technique in pediatric patients and its benefits. As a result, three studies were found. Two of them evaluated the control of anxiety in juvenile patients and one of them evaluated the reduction of inflammation in the case of juvenile idiopathic arthritis. It was concluded with this article that in these cases the ILIB technique can be favorable to the proposed treatments.

**Keywords:** Photobiomodulation, ILIB, pediatrics

### RESUMEN

ILIB (Intravascular Laser Irradiation of Blood) es una técnica terapéutica descubierta y practicada en la antigua Unión Soviética en la década de 1980. Conocida como radiación intravascular láser de sangre, emite energía que proporciona activación de regulación y neuro sincronización tanto humoral como modulación celular con efectos antioxidantes, metabólicos, inmunológicos, antiespasmódicos, sedantes, cicatrizantes, analgésicos, antiinflamatorios y aumento de la circulación sanguínea. Este artículo se propuso, a través de una revisión integradora, verificar las implicaciones del uso de la técnica ILIB en pacientes pediátricos y sus beneficios. Como resultado, se encontraron tres estudios. Dos de ellos evaluaron el control de la ansiedad en pacientes juveniles y uno de ellos evaluó la reducción de la inflamación en el caso de la artritis idiopática juvenil. Se concluyó con este artículo que en estos casos la técnica ILIB puede ser favorable a los tratamientos propuestos.

**Palabras clave:** Fotobiomodulação, ILIB, pediatria

### INTRODUÇÃO

ILIB (Intravascular Laser Irradiation of Blood) é uma terapia que foi descoberta e primeiramente aplicada na antiga União Soviética por volta da década de 1980. O procedimento ILIB tem o poder de modular a sinalização redox na cadeia do sistema respiratório, por meio da estimulação de mitocôndrias, induzindo efeitos significativos na expressão de imunoglobulinas, interferons e interleucinas. Esta técnica possui ação analgésica, espasmolítica, e ação sedativa. Também promove a facilitação da circulação sanguínea, gerando

êxito no sangue intravenoso que corre pelo resto do corpo (CHIAN et al., 2013; HUANG et al., 2012; MOMEN ZADEH et al., 2015; YANG et al., 2017).

Conhecido como irradiação intravascular do sangue com o laser em português, o laser emite uma energia que promove a ativação da regulação e a sincronização neuro-humoral bem como a modulação celular possuindo efeitos antioxidantes, metabólicos, imunológicos, antiespasmódicos, sedativos, cicatrizantes, analgésicos, anti-inflamatórios e que favorece a circulação do sangue. Possui um efeito central que estimula o sistema límbico e do hipotálamo tendo efeito hormonal que proporciona regulação do sono, o humor e normalizar as endorfinas e a serotonina, promovendo bem-estar e melhorando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos (ISABELLA et al., 2019, WU, P. Y. et al., 2018; KAZEMI KHOO; ANSARI, 2015).

Devido às ações acima elencadas, a técnica ILIB é utilizada com frequência em tratamentos de pacientes portadores de diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia, endometriose e tratamentos estéticos. Neste último, atua no antienvhecimento, pois promove aumento metabólico e da síntese da enzima superóxido dismutase (SOD), inibindo a ação das espécies reativas de oxigênio (EROs) e favorecendo a proteção das células contra mutações oriundas do envelhecimento. Possui também efeito antiedematoso, fazendo reparação tecidual e estimulando o sistema imunológico, além de diversos benefícios que trazem melhora do aspecto da derme (ABREU 2019).

Visto que a técnica traz inúmeros benefícios à saúde de diversos pacientes, este artigo teve como objetivo verificar por meio de uma revisão integrativa as implicações da técnica ILIB em pacientes pediátricos e seus benefícios.

## A TÉCNICA ILIB

O laser teve sua primeira aparição na Grécia antiga, local onde já se utilizava a helioterapia, ou seja, uma técnica de irradiar o corpo com a luz solar para o restabelecimento da saúde. Segundo Moreira (2020), no ano de 903, Niels usou a luz para tratar várias doenças. Em 1905, Einstein propôs a hipótese dos quanta, chamados fótons de luz. Em 1913 vieram os postulados de Bohr sobre as transições dos elétrons (fundamentais e excitados) e mais tarde, em 1917, Einstein elaborou a teoria da emissão estimulada, que explicava como funcionava a absorção e emissão da luz. Em 1951, foi proposto o princípio MASER de Purcell e Pound; em 1958, Schalow e Townes sugeriram a execução do princípio do MASER à luz. Em 1960, Maiman foi o primeiro a construir um laser intitulado "laser de rubi" e em 1961, o laser de rubi foi utilizado pela primeira vez em oftalmologia para fotocoagulação. Nesse mesmo ano, o primeiro laser a gás (He-Ne) também foi desenvolvido por Javan, Benez e Herriez.

Durante a década de 1970, as pesquisas acerca da laserterapia endovenosa tiveram início na Rússia. A pesquisa foi realizada de modo que houve a inserção de um cateter em um dos membros superiores, ao qual foi conectada uma fibra óptica, irradiando o sangue com um laser de 632,8 nm de comprimento de onda e distribuindo esse sangue irradiado pelo sistema circulatório em todo o corpo. Atualmente, a técnica de laserterapia sistêmica foi modificada e passou a ser chamada de ILIB (Intravascular Laser Irradiation of Blood) que não necessita de acesso venoso. A radiação vermelha chega às células do sangue usando uma pulseira no nível da artéria radial à qual o laser de baixa intensidade fica acoplado. (HUANG et al., 2012; KAZEMI KHOO et al., 2016).

A fotobiomodulação é o ato de usar a luz absorvida por cromóforos endógenos como terapia para induzir respostas biológicas não térmicas, não citotóxicas, que levam a alterações fisiológicas por meio de eventos fotoquímicos e fotofísicos (MOREIRA, 2020). Na modulação da inflamação, há um aumento da microcirculação local, aumento do fluxo linfático diminuindo o edema, aumento do número de mastócitos e aumento da degradação dos mastócitos. No reparo tecidual, e angiogênese acentuada, crescimento celular acelerado, aumento da síntese de matriz extracelular, do colágeno da matriz óssea, melhor organização tecidual (maior qualidade e quantidade) e aumento da captação de cálcio e fósforo no tecido ósseo.

Desse modo, a laserterapia sistêmica é a irradiação de sangue por via intravenosa (ILIB), transcutânea (artéria radial e artéria carótida modificada) ou transmucosa (intranasal e sublingual) com um laser de baixa intensidade (MOREIRA, 2020; KAZEMI KHOO et al., 2013). A ILIB tem efeito antioxidante, inibe o processo inflamatório sistêmico e tem efeito liquefeito do sangue, podendo ter efeito preventivo ou curativo em diversas patologias, bem como como um forte efeito anti envelhecimento (REOLON, et al., 2017).

O laser utilizado na terapia é vermelho (660 nm) na região da artéria radial, de forma contínua. A absorção da luz vermelha pelo sangue leva a uma melhora do funcionamento do metabolismo e síntese da principal proteína fisiológica que regula o sistema oxidativo do organismo (superóxido dismutase). Esta enzima inibe a ação das espécies reativas de oxigênio (ERO), leva à proteção das células contra mutações (prevenção do câncer) e envelhecimento, combatendo assim os radicais livres nocivos. (LUO, SUN, ZHAN et al., 2013)

Outro importante efeito terapêutico da ILIB ocorre no sistema circulatório. Sabe-se que as doenças circulatórias, sejam elas locais ou sistêmicas, são decorrentes de disfunções mecânicas dos vasos sanguíneos, principalmente da microcirculação, causadas por fatores como o aumento da viscosidade sanguínea e a diminuição da capacidade de adaptação espacial das hemácias. Como o diâmetro das hemácias é 3 vezes maior que o diâmetro dos capilares, há uma tendência à obstrução do fluxo capilar, resultando em hipóxia tecidual. Também há a formação de placas ateromatosas. A terapia com ILIB atua estimulando a Superóxido Dismutase (SOD) na cascata do ácido araquidônico e produz prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que é formada na parede do vaso e é um potente inibidor da agregação plaquetária com efeitos vasodilatadores. Outro efeito importante se desdobra nas hemácias, em que o ILIB promove o aumento de sua capacidade hemorrágica, facilitando a passagem das hemácias por capilares de diâmetro reduzido, melhorando a oxigenação e removendo metabólitos tóxicos. Na presença de aumento do radical superóxido, principalmente na presença de cálcio intracelular, que atua convertendo a enzima xantina desidrogenase em xantina oxidase, há maior oxidação lipídica, que se desenvolve com a formação de placas ateromatosas. (NUNEZ et al., 2004)

### **MECANISMO DE AÇÃO DA ILIB**

Para doenças respiratórias como a ASMA a ação do laser He-Ne intravascular de baixa potência ocorre por meio de reações bioquímicas que fornecem energia à enzima SOD, que combate os efeitos dos radicais livres superóxidos e bloqueia a formação de prostaglandinas, principalmente os tipos PG<sub>2</sub> e PH<sub>2</sub>. Por esse mecanismo, há regressão do edema, restauração gradual da elasticidade pulmonar, estabilização dos mastócitos (inibição da liberação de histamina e normalização dos níveis de IGE) e reversão da constrição brônquica. Tudo isso reverte clinicamente na estabilização do quadro clínico pelo prolongamento do intervalo de

ataque, se houver. Uma série de aplicações estabiliza os sintomas da doença por um período de até 9 meses com uma melhora significativa no bem-estar dos indivíduos: maior liberdade e até suspensão de medicamentos convencionais (SCHAPOCHNIK et al., 2021).

Em relação às cardiopatias, estudos trazem a importância da enzima superóxido dismutase (SOD), as pesquisas realizadas com o ILIB comprovam a eficiência do método no tratamento de patologias isquêmicas através dos seguintes efeitos biológicos: aumento da capacidade fibrinolítica e diminuição da adesão plaquetária, levando à diminuição da viscosidade sanguínea; neovascularização, que proporciona melhor perfusão tecidual; aumento da capacidade hemorreológica das hemácias, o que facilita sua passagem pelos capilares sanguíneos de diâmetro reduzido e garante a oxigenação dos tecidos hipóxicos. Pacientes com sintomas anginosos tomam nitratos para eliminar o fenômeno doloroso e ao fazê-lo, expõem o miocárdio a uma substância citotóxica, o ácido peroxinitrito, portanto, eles experimentam dois ataques citotóxicos (isquemia e efeito citotóxico do nitrato) durante cada crise anginosa (IURLOV; KUL'BABA, 1996).

Em 1996 um estudo realizado por Kapustina et al., utilizou a técnica para tratar pacientes com isquemia cardíaca, sendo que 74 pacientes foram tratados com laser He-Ne (ILIB), 83 pacientes foram tratados com laser semicondutor, enquanto 20 pacientes do grupo de referência foram tratados com medicamentos comuns. Nesse estudo, as observações clínicas de pacientes com diferentes formas de isquemia cardíaca com o uso de muitos métodos laboratoriais, instrumentais e biofísicos revelaram a eficiência terapêutica do laser de luz vermelha que se mostrou maior do que a dos métodos padrão pois melhora as propriedades reológicas do sangue e da microcirculação e a necrose local na região do miocárdio reduz fortemente, diminuindo os desfechos letais durante os períodos agudo e subagudo da doença.

No diabetes o laser He-Ne intravenoso (ILIB) tem efeitos antioxidantes e promove o aumento do nível de SOD. No pâncreas, a enzima SOD protege as células beta prevenindo a destruição da DNA desoxirribose por radicais livres. Quando esse processo ocorre, o corpo se defende quebrando o NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) para evitar a destruição do açúcar e a inibição da síntese de pró-insulina. Ao aumentar a produção de SOD pelo laser He-Ne (ILIB), pode-se causar a restauração parcial da síntese de insulina e minimizar a intensidade do ataque dos radicais livres às células pancreáticas. Outro importante efeito terapêutico do ILIB é tratar as alterações vasculares que são responsáveis pela maioria das complicações do diabetes. Ao prevenir a formação de radicais superóxido, evitamos a peroxidação lipídica, principalmente a oxidação da LDL (lipoproteína de baixa densidade), que é mais vulnerável à diabetes. O trabalho de Armstrong e Al-Awadi correlaciona a peroxidação lipídica com a gravidade da retinopatia diabética. Além disso, a irradiação com He-Ne promove diminuição da agregação plaquetária, vasodilatação e aumento da capacidade hemorreológica das hemácias (CONCEIÇÃO, 2016)

Segundo Gupta P. et al. (2019), Pinheiro et al. (2018), Melo (2015), Ribeiro et al. (2018), e Lima et al. (2013), a ansiedade é um processo que desencadeia uma série de reações físicas que promovem alteração da modulação do sistema nervoso autônomo denominado simpático, sobre a condução elétrica e neuroquímica proporcionando uma mudança do impulso nervoso e mandando mensagens aos receptores cardíacos, além de alterar o sistema vasomotor e sistema renina-angiotensina-aldosterona. Posterior ao estímulo da ansiedade, essas informações são desencadeadas proporcionando um aumento considerável dos batimentos cardíacos. Essa

variação da frequência cardíaca é um indicativo fisiológico indolor, fácil e confiável. Quando se aplica o laser nos pontos de acupuntura ou o ILIB, ocorre um estímulo que promove domínio do sistema parassimpático, resultando em relaxamento, diminuição da frequência cardíaca e efeito ansiolítico.

Segundo Chon et al. (2019) e Goel et al. (2017), o laser de baixa intensidade quando posicionado em pontos de acupuntura ativa, faz com que pequenas fibras nervosas mielinizadas que enviam impulsos para a medula espinhal e ativam o mesencéfalo e hipófise tenham ação moduladora sobre os neuro-hormônios (encefalina, 50 beta endorfina, serotonina e noradrenalina) que estão diretamente ligados a ansiedade.

## **ILIB EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Em 2020 Rangel realizou um estudo que comparava laseracupuntura com ILIB no controle da ansiedade em pacientes que estavam sob tratamento odontopediátrico. Neste trabalho, participaram oitenta e quatro crianças entre 5 e 13 anos, selecionadas na Clínica Infantil da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e separadas aleatoriamente em três grupos, dois de crianças que passaram por simulação da aplicação do laser em pontos de acupuntura distintos e um de crianças que foram submetidas à ILIB sob artéria radial e após a intervenção e do tratamento odontológico, foram aplicadas as Escalas Visual Analógica (EVA) e de Ansiedade Dental de Corah (CR) e medidas as frequências cardíacas, saturação de oxigênio e o cortisol salivar. Os resultados apontaram que a ILIB e a Laseracupuntura acarretaram redução significativa da frequência cardíaca após o tratamento e após a aplicação da escala de Corah, foi possível perceber que não houve alteração da ansiedade nas crianças. No grupo controle, não foi apresentada diferença significativa entre os parâmetros avaliados, com exceção da escala de Corah que apresentou aumento significativo da ansiedade após o tratamento. Dessa forma o autor concluiu com esse estudo que o ILIB e a laser acupuntura podem ser alternativas válidas para o controle da ansiedade durante o tratamento odontológico. O autor ainda sugere que a aplicação possa ser feita durante mais tempo e em maior quantidade de pacientes para uma melhor avaliação do tratamento.

Um estudo duplo-cego realizado por Chen et al. (2013), avaliou a eficácia da administração sinérgica da ILIB e etanercept em subtipos selecionados de artrite idiopática juvenil (AIJ). O etanercept é um agente bloqueador alfa do fator de necrose tumoral com grande importância na AIJ. A radiação do laser já demonstrou efeitos imunomoduladores em estudos com animais e humanos. Neste estudo, 14 pacientes colocados no Grupo I receberam ILIB e 9 pacientes colocados no Grupo II receberam laser placebo. A ILIB foi realizada em adição à medicação de AIJ em andamento, incluindo etanercept. A ILIB foi administrada em 3 séries de 5 sessões diárias consecutivas, com intervalo de 7 semanas entre cada série de sessões. A avaliação foi realizada usando os Critérios Pediátricos do ACR (American College of Rheumatology) (ACR Pedi) na inscrição do estudo e em 10 e 20 semanas, respectivamente. Após 10 semanas, 85,7% dos pacientes do Grupo I preencheram os critérios Pedi 30, em comparação com apenas 55,6% dos pacientes do Grupo II. Após 20 semanas, todos os pacientes em ambos os grupos tiveram uma resposta Pedi 30. No Grupo I, 92,8% dos indivíduos atingiram a resposta Pedi 50, em comparação com apenas 55,6% no grupo placebo. Um paciente do Grupo

I respondeu melhor, preenchendo os critérios Pedi 70. Se aplicados sinergicamente, ILIB e etanercept têm maior eficácia na promoção da remissão da AIJ.

Ferreira et al. (2014) fizeram um relato de caso de uma criança com trismo por sequelas de neuroblastoma. Neste caso, foram feitas dez sessões semanais de laser terapia e 10 sessões semanais de acupressão auricular nos pontos shenmen, SNV, brainstem, ST, anxiety extension. Os autores observaram que houve aumento da amplitude da abertura oral, melhora do tônus muscular na região facial, diminuição da ansiedade e hiperatividade da criança após a aplicação do laser de baixa intensidade em pontos de acupuntura sistêmica.

No âmbito comercial, a indústria apresenta como vantagens em realizar a terapia ILIB para a área estética: rejuvenescimento, tratamento capilar, ajuda no processo de emagrecimento, problemas vasculares, cicatriz de acne, cicatrização e pós-operatório, melhora da imunidade, dores em geral e fibromialgia. Porém, poucos estudos evidenciam esses benefícios diretamente e se acredita que esses benefícios são propostos pela ação fisiológica da terapia ILIB, nos diversos tecidos corporais (MOSKVIN, 2016).

De modo que ainda não existem muitos estudos que façam aplicação da técnica ILIB em pacientes pediátricos, porém, assume-se que a técnica possa ser realizada para tratar ansiedade, hiperatividade e problemas respiratórios em crianças e adolescentes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção desse artigo revelou que existe uma escassez de estudos clínicos que tragam o uso da técnica ILIB em pacientes pediátricos. Os estudos encontrados mostram que a aplicação da técnica pode reduzir os níveis de estresse e ansiedade em crianças principalmente em atendimentos odontológicos. Também foi possível concluir que a técnica colaborou na redução da inflamação no caso de artrite idiopática juvenil. Como consideração final, sugere-se a realização de maiores estudos sobre o efeito da técnica em pacientes infanto-juvenis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, Carla C.S. Irradiação intravascular do sangue com laser: uma técnica promissora para a melhoria sistêmica do paciente. 2019.
- CHIRAN, Dragos Andrei et al. Intravenous laser blood irradiation increases efficacy of etanercept in selected subtypes of juvenile idiopathic arthritis: an innovative clinical research approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, 2013.
- CHON, T. Y. et al. Acupuntura a laser: uma revisão concisa. *Med Acupunct.*, New Rochelle, v. 31, n. 3, p. 164-8, Jun. 2019
- CONCEIÇÃO, J. E. Conceções Básicas sobre Laserterapia intravenosa com He-Ne (ILIB), *Medicina Complementar*. v.1, 2016.
- FERREIRA, D. C. A. et al. A. Effect of laser acupuncture and auricular acupressure in a child with trismus as a sequela of medulloblastoma. *Acupunct. Med.*, Washington, v. 32, n. 2, p. 190-193, 2014
- GOEL, H. et al. Effect of low-level laser therapy on p6 acupoint to control gag reflex in children: a clinical trial. *J. Acupunct. Meridian. Stud.*, Índia, v. 10, n. 5, p. 317- 323, Jul. 2017
- GUPTA, D. et al. Acupuncture (zhēnjiǔ) - an emerging adjunct in routine oral care. *J. Tradit. Complement. Med.*, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 218-23, 2014
- HUANG, Shih-Fong et al. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. *Photomedicine and laser surgery*, v. 30, n. 10, p. 579-586, 2012.
- KAPUSTINA, G.; MOSKVIN, Sergei V.; TITOV, Michael N. Laser irradiation of blood as a method to cure heart ischemia. In: *Medical Applications of Lasers III*. SPIE, 1996. p. 468-476.

- ISABELLA, A. P. J. et al. Effect of irradiation with intravascular laser on the hemodynamic variables of hypertensive patients: Study protocol for prospective blinded randomized clinical trial. *Medicine*, Baltimore, v. 98, n. 14, p. e15111, Apr. 2019
- IURLOV, V. M.; KUL'BABA, I. H. A comparative analysis of the results of using different methods of He-Ne Laser Therapy in patients with stable stenoarteriosclerosis. *Lik Sprava*, p. 1-2., 1996.
- KAZEMIKHOO, K. et al. A metabolomic study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. *Lasers Med. Sci.*, London, v. 28, p. 1527-32, Nov., 2013
- LIMA, R. L. et al. Avaliação de parâmetros preditores de ansiedade em crianças de três a cinco anos usando vídeos como instrumento facilitador no tratamento odontopediátrico. *Rev. Bras. Pesq. Saúde*, Vitória, v. 15, n. 1, p. 25-32, jan. /mar. 2013
- LUO L, SUN Z, ZHANG L et al. Effects of low-level laser therapy on ROS homeostasis and expression of IGF-1 and TGF- $\beta$ 1 in skeletal muscle during the repair process. *Lasers Med Sci*. 2013
- MELO, R. B. et al. Avaliação da relação entre procedimentos odontológicos e comportamento infantil. *Rev. Odontol. Bras. Central*, Goiás, v. 24, n. 68, p. 20-25, 2015
- MOMENZADEH, Sirous et al. The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. *Journal of lasers in medical sciences*, v. 6, n. 1, p. 6, 2015.
- MOREIRA, F. do C. L. Manual prático para uso dos lasers na odontologia [Ebook]. Francine do Couto Lima Moreira; colaboradores, Lázaro Gutto Vêras, Suzana Cardoso Moreira, Virgílio Moreira Roriz. Goiânia: Cegraf UFG, 2020
- MOSKVIN, S.V. Basics of laser therapy (Russian). Moscow–Tver: Triada; 2016. Series Effective Laser Therapy. 2016.
- PINHEIRO, G. V. et al. Relação entre ansiedade e modulação autonômica cardíaca. *ABCS Health Sci.*, Santo André, v. 43, n. 3, p. 181-185, abr. 2018
- RANGEL, C. R. G.. Análise comparativa dos resultados do emprego da laseracupuntura e ILIB no controle da ansiedade no tratamento odontopediátrico. 2020.
- RIBEIRO, M. K. A. et al. Music therapy intervention in cardiac autonomic modulation, anxiety, and depression in mothers of preterms: randomized controlled trial. *BMC Psychol.*, [S. l.], v. 13, n. 6, p 1-10, 2018.
- REOLON, et al. Impacto da Laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. 2017. Jan-feb; 46 (1):19-27.
- SCHAPOCHNIK, A. et al. Estudo comparativo do efeito da fotobiomodulação vascular com a local em modelo experimental de rinite alérgica induzida por Ovoalbumina. 2021.
- YANG, Wan-Hua; LIN, Shiou-Ping; CHANG, Shin-Tsu. Case report: Rapid improvement of crossed cerebellar diaschisis after intravascular laser irradiation of blood in a case of stroke. *Medicine*, v. 96, n. 2, 2017.

## USO DO OZÔNIO MEDICINAL PARA TRATAMENTO DAS DORES NAS DESORDENS MUSCULOESQUELÉTICAS

### USE OF MEDICINAL OZONE TO TREAT PAIN IN MUSCULOSKELETAL DISORDERS

### USO DE OZONO MEDICINAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Mauro Luis Melo Pinto

maurophysio@yahoo.com.br

Tatiana Vespiano

tvespiano@gmail.com

VESPIANO Tatiana; PINTO, Mauro Luis Melo. **Uso do ozônio medicinal para tratamento das dores nas desordens musculoesqueléticas.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 56 – 65, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

#### RESUMO

A dor pode ser avaliada uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. As dores musculoesqueléticas são mais frequentes em adultos sendo a mais importante causa de dor do tipo crônica na população. A ozonioterapia é uma técnica minimamente invasiva, sendo capaz de proporcionar diversos benefícios ao corpo humano e raramente oferece riscos ao paciente. Esse trabalho teve como objetivo verificar se existe benefício no tratamento com ozônio medicinal para as dores e desordens musculoesqueléticas. De acordo com os estudos encontrados foi possível perceber que existem melhorias significativas da dor quando pacientes são submetidos à ozonioterapia. Por fim conclui-se que o ozônio medicinal pode ser considerado eficaz para o tratamento das desordens musculoesqueléticas, porém ainda se faz necessário a realização de mais estudos clínicos que padronizam o tratamento.

**Palavras-chave:** ozonioterapia; ozônio; desordens musculoesqueléticas

#### SUMMARY

Pain can be assessed as an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or similar to that associated with, actual or potential tissue damage. Musculoskeletal pain is more frequent in adults and is the most important cause of chronic pain in the population. Ozone therapy is a minimally invasive technique, being able to provide several benefits to the human body and rarely poses risks to the patient. This study aimed to verify if there is a benefit in the treatment with medicinal ozone for pain and musculoskeletal disorders. According to the studies found, it was possible to perceive that there are significant improvements in pain when patients are submitted to ozone therapy. Finally, it is concluded that medicinal ozone can be considered effective for the treatment of musculoskeletal disorders, but it is still necessary to carry out more clinical studies to standardize the treatment.

**Keywords:** ozone therapy, ozone, musculoskeletal disorders

#### RESUMEN

El dolor puede evaluarse como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial. El dolor musculoesquelético es más frecuente en adultos y es la causa más importante de dolor crónico en la población. La ozonoterapia es una técnica mínimamente invasiva, pudiendo aportar varios beneficios al cuerpo humano y rara vez supone riesgos para el paciente. Este estudio tuvo como objetivo verificar si existe un beneficio en el tratamiento con ozono medicinal para el dolor y los trastornos musculoesqueléticos. De acuerdo con los estudios encontrados, se pudo percibir que hay mejoras significativas en el dolor cuando los pacientes son sometidos a la ozonoterapia. Finalmente, se concluye que el ozono medicinal puede considerarse eficaz para el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos, pero aún es necesario realizar más estudios clínicos para estandarizar el tratamiento.

**Palabras clave:** terapia de ozono; ozono; trastornos musculoesqueléticos

## INTRODUÇÃO

A definição revisada por Raja et al. (2020) por meio da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Quando a dor toma proporções de alta intensidade, torna-se um fator de incapacidade funcional do indivíduo, interferindo até em suas atividades mais comuns do cotidiano.

As dores musculoesqueléticas são mais frequentes em adultos sendo a mais importante causa de dor do tipo crônica na população, tendo grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos, reduzindo sua capacidade de praticar esportes, atividades físicas, realizar tarefas do cotidiano e interferindo em seu trabalho (RODRIGUES, 2018).

A dor musculoesquelética tem tido associação com uma série de fatores que trazem riscos individuais e biomecânicos que podem ser encontrados no ambiente de trabalho. Essa condição tem desenvolvimento gradual e por muitas vezes se torna crônica, tornando-se uma doença sem tratamento. A dor é o sintoma mais significativo das disfunções musculoesqueléticas que tem relação ocupacional, trazendo até mesmo a perda da função (STRAZDINS e BAMMER, 2004). A etiologia da dor musculoesquelética na maioria dos casos envolve a mecanização do trabalho, a fragmentação de tarefas, maior especialização que causa maior repetição. Os fatores psicológicos também contribuem para a geração da dor, como pressão por prazos, baixo suporte social e fatores psicológicos individuais. (SOUZA e MEJIA, 2018).

Os Distúrbios Musculoesqueléticos (DME) podem ser compreendidos como um conjunto de desordens inflamatórias e degenerativas, que atingem músculos, articulações, tendões, ligamentos, vasos sanguíneos e nervos periféricos, cujo principal sintoma é a DOR (PUNNETT & WEGMAN, 2004). Incluem todas as doenças inflamatórias e reumáticas que afetam o sistema osteoarticular, como a osteoartrite (OA), também a lombalgia (OGURA et al., 2016).

As terapias convencionais para distúrbios musculoesqueléticos, envolvem a utilização de suplementos, como glucosamina e condroitina, medicamentos anti-inflamatórios, injeções intra-articulares, acupuntura, proteção articular, fisioterapia, exercícios, órteses; entre outras, que além de não serem integralmente efetivas, possuem custo elevado, o que pode ser inviável para uma parcela considerável da população. (COSTA et al., 2018). Ferreira et al. (2020) afirmam que a utilização de ozônio é um dos tratamentos que mais cresce nos últimos anos para o alívio das dores musculoesqueléticas.

O ozônio é um gás descoberto em meados do século XIX. É uma molécula composta por três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável devido à presença de estados mesoméricos (BOCCI, 2011).

O ozônio possui mecanismos de ação que relacionam dois processos bioquímicos importantes que ocorrem no plasma sanguíneo. Um deles se trata de uma reação rápida que promove a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que depois de aproximadamente um minuto é em sua maioria inativada pelo sistema antioxidante. O outro se trata de uma reação tardia que tem duração de poucos segundos e consome o que resta da dose de ozônio aplicada, promovendo a formação de peróxido de hidrogênio, aldeídos, ozonídeos (moléculas formadas a partir de reações com gordura, carboidratos e ácidos graxos) e os lipídios peróxidos que

derivam da oxidação dos LOPs (produtos da oxidação lipídica). Tais produtos são capazes de induzir uma resposta antioxidante do organismo. (MAURO et al., 2019).

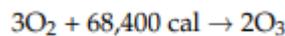
O ozônio é uma substância natural, que deve ser administrado com cautela, pois pode ocasionar em efeitos não desejados, como por exemplo, se ocorrer a inalação, pois pode ocorrer um processo oxidativo intenso, podendo levar o paciente a óbito. Assim, conclui-se que o ozônio deve ser sempre administrado por profissionais habilitados e que tenham competência técnica, assim como em qualquer atividade médica (MARTINEZ-SANCHES et al., 2018)

A ozonioterapia é uma técnica minimamente invasiva, sendo capaz de proporcionar diversos benefícios ao corpo humano e raramente oferece riscos ao paciente (OLIVEIRA, 2012). Além disso, os tratamentos que utilizam o ozônio medicinal são rápidos, eficazes e podem ser empregados para o tratamento de diversas doenças agudas e crônicas como neuropatias diabética, artrite, osteoartrose, queimaduras, contusões musculares, tendinites e bursites (SANTIAGO et al., 2016).

Sendo assim, pretende-se com esse trabalho realizar uma revisão integrativa da literatura para buscar evidências dos benefícios da ozonioterapia no tratamento das desordens musculoesqueléticas.

## CARACTERÍSTICAS DA OZONIOTERAPIA E DO GÁS OZÔNIO

O gás ozônio é composto por três átomos de oxigênio com uma estrutura cíclica. É gerado para uso medicinal a partir de oxigênio puro que passa por um gradiente de alta voltagem nos geradores de ozônio, segundo a reação:



O resultado é uma mistura gasosa composta de 95% de oxigênio e 5% de ozônio. O ozônio é 1,6 vezes mais denso e 10 vezes mais solúvel em água do que o oxigênio, além de ser considerado o oxidante mais poderoso depois do flúor e do persulfato, embora não seja uma molécula radical. É um gás instável que não pode ser armazenado e deve ser usado imediatamente, pois tem uma meia-vida de 40 min a 20 °C. Apesar da heterogeneidade e aplicações atuais na área médica, os efeitos bioquímicos do ozônio ainda são difíceis de entender, mesmo que suas propriedades e características químicas pareçam sugerir efeitos clínicos muito positivos (BOCCI, 2011).

Segundo Bocci (2011), esta substância pode ser classificada como uma gasosa e pode ser encontrada naturalmente na estratosfera terrestre. Ali, o ozônio (O<sub>3</sub>) age como uma barreira protetora que absorve radiação ultravioleta (UV). Para se decompor é preciso uma determinada temperatura e pressão, para assim serem formadas moléculas de oxigênio gasoso (O<sub>2</sub>) e outros subprodutos que possuem propriedades oxidativas.

O primeiro registro de produção de geradores de ozônio que se tem conhecimento aconteceu em 1857. Tal fato ocorreu na Alemanha e seu descobridor foi Werner von Siemens.

Hoje é possível encontrar vários geradores de ozônio que produzem o gás pelo efeito corona (CARVALHO, 2018).

Quando o ozônio se encontra com o material orgânico presente no organismo do indivíduo, este produz um efeito oxidativo, o que o torna um poderoso biocida, fazendo com que bactérias, vírus e parasitas sejam eliminados. Esse é um dos seus efeitos terapêuticos (OLIVEIRA E MENDES, 2009).

A ozonioterapia é amplamente utilizada como opção terapêutica adjuvante em diversas patologias e condições caracterizadas por processos inflamatórios crônicos e superativação imunológica e a maioria dos distúrbios musculoesqueléticos compartilham esses dois processos fisiopatológicos. Nesse contexto, diversos estudos na literatura sugerem um papel efetivo do ozônio no tratamento de doenças degenerativas comuns da coluna vertebral. Vários estudos realizados em pacientes com lombalgia (lombalgia) mostraram boas perspectivas para os tratamentos conservadores de hérnia de disco ou protrusão e em caso de síndrome de cirurgia nas costas com falha, por exemplo. Nesse cenário, o ozônio poderia ser utilizado de forma indireta e minimamente invasiva, visando os músculos paravertebrais correspondentes à hérnia de disco (MIGLIORINI et al., 2020).

Como qualquer outra intervenção terapêutica, o ozônio não é isento de potenciais efeitos colaterais. As contraindicações da terapia com ozônio estão relacionadas principalmente às características antioxidantes que esta mistura promove. Mais detalhadamente, a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase é a principal contraindicação, dada a quebra de hemácias desencadeada pelo estresse oxidativo induzida pelo O<sub>3</sub>. Outras contraindicações podem incluir gravidez (embora esta seja uma contraindicação relativa), hipertireoidismo não controlado, doenças cardiovasculares graves e insuficiência cardíaca (BOCCI, 2011).

O poder oxidante do ozônio estimula os sistemas enzimáticos que protegem o organismo, incrementando a circulação sanguínea e as propriedades reológicas do sangue, assim, fazendo com que a distribuição e absorção de oxigênio seja elevada, trazendo benefícios no que diz respeito à oxigenação dos tecidos, à regeneração e cicatrização tecidual (WANG et al., 2018).

Em 2018 a ozonioterapia está inserida no PNPIC (Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares) que é pertencente ao SUS (Sistema Único de Saúde) pela portaria n° 702/2018 do Ministério da Saúde. Apesar de ainda não haver consenso sobre sua utilização no Conselho Federal de Medicina, existem profissionais que são habilitados a trabalhar com o ozônio medicinal como prática integrativa. Estes profissionais são os dentistas, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, biomédicos e médicos veterinários (ABOZ, 2021).

## **DESORDENS MUSCULOESQUELÉTICAS**

Desordens musculoesqueléticas (DMS) são lesões ou distúrbios dos músculos, nervos, tendões, articulações, cartilagem e discos da coluna vertebral. Os sintomas mais usuais das doenças musculoesqueléticas trazem dor, fraqueza, rigidez, ruídos articulares e redução da amplitude de movimento. A inflamação pode causar dor, edema, sensação de queimação, sensibilidade, perda de função e, em alguns casos, vermelhidão na pele da região afetada. A

inflamação pode ser resultado de várias doenças musculoesqueléticas combinadas, como doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide) e infecções (VILLA-FORTE, 2021).

A dor que se agrava com a realização de um movimento sugere uma doença musculoesquelética. Dor acompanhada de espasmo muscular sugere que a causa é uma doença muscular (algumas vezes uma lesão crônica da medula espinhal). O local do edema ou sensível ao toque quando é realizado o exame médico, indica a fonte da dor. No entanto, essas características da dor usualmente não indicam sua origem ou causa. Portanto, os profissionais geralmente estabelecem um diagnóstico específico com base na presença de outros sintomas, encontrados no exame físico e, frequentemente, obtidos de resultados de exames laboratoriais e radiografias (VILLA-FORTE, 2021).

No que diz respeito à bioquímica das dores musculoesqueléticas, pode-se enfatizar que existem algumas enzimas que demonstram atividades pontuais para lesão tecidual musculoesquelética. As mais comuns e que compõem uma gama de substâncias excretadas pelo músculo lesado são a creatina quinase (CK), e lactato desidrogenase e as aminotransferases, como a aspartato transaminase (AST) e a alanina transaminase (ALT) (SACHER e MCPHERSON, 2002).

A enzima CK se encontra dentro da célula e está relacionada no processo de ressíntese de Adenosina Trifosfato (ATP) por meio da quebra da Creatina Fosfato, processo que proporciona energia para a formação de uma nova molécula de ATP. Nos estudos mais recentes, a concentração sanguínea dessa enzima tem sido relacionada com exercício físico e lesões musculares, pois quando há um rompimento de alguma célula do músculo, o conteúdo do citoplasma, inclusive a CK, se esvai para a corrente sanguínea (SACHER e MCPHERSON, 2002).

As aminotransferases caracterizam-se como um grupo de enzimas que demonstram, em conjunto com a CK, relações com lesão musculoesquelética, pontualmente com o aumento de suas concentrações no soro. A AST é uma enzima de extravasamento e está contida no citoplasma das fibras musculares estriadas, da mesma forma como na mitocôndria dos hepatócitos. Entretanto, não é uma enzima hepato específica e modifica-se em situações de agressão celular grave. A ALT é uma enzima que se envolve em funções metabólicas que relacionam a interconversão, síntese e degradação de aminoácidos, tendo característica de hepato especificidade. O aumento do valor sérico de CK, em conjunto com o aumento da enzima AST e um suave aumento da ALT sugere que há lesão muscular (THRALL, 2007).

Estudos revelam que o papel principal do estresse oxidativo no desenvolvimento de patologias crônico-degenerativas é tido como um fator significativo no envelhecimento. Ademais, existem evidências que indicam que o estresse oxidativo está relacionado com doenças degenerativas progressivas dos tecidos esqueléticos (FINKEL, 2003).

O estresse oxidativo pode desencadear a destruição da matriz e a apoptose celular, levando à degeneração dos tecidos. No caso do tecido discal por exemplo, acredita-se que a degeneração da estrutura de colágeno esteja intimamente associada à degeneração do disco relacionada à idade e seja uma consequência da glico oxidação não enzimática de resíduos da matriz sob estresse oxidativo cumulativo (RUTGERS et al., 2010).

Um método de defesa e reparo durante o estresse oxidativo crônico pode ser o próprio estresse oxidativo com exposição controlada a EROs, pois a expressão de muitas enzimas de reparo do DNA é regulada positivamente durante o estresse oxidativo. Se as EROs participam

como fatores prejudiciais, protetores ou sinalizadores, depende do equilíbrio entre a produção e a eliminação de EROs no momento apropriado. Por isso, o uso do ozônio no tratamento das doenças crônicas do estresse oxidativo se mostra benéfico (BOCCI, 2009).

## OZONIOTERAPIA E AS DESORDENS MUSCULOESQUELÉTICAS

A ozonioterapia assumiu o papel de abordagem terapêutica adjuvante em diversos distúrbios patológicos caracterizados por processos inflamatórios crônicos e hiperativação imunológica, e a maioria dos distúrbios musculoesqueléticos compartilham esses dois cenários (SEYAM et al., 2018). Nesse contexto, vários autores apresentaram uma função prática do ozônio no manejo da dor lombar (LBP) com perspectivas promissoras, como um tratamento minimamente invasivo para o tratamento de hérnia de disco ou protrusão e em caso de síndrome de cirurgia nas costas que não foram bem sucedidas (BONETTI et al., 2020; BARBOSA et al., 2017).

Várias outras doenças musculoesqueléticas podem se beneficiar da terapia com ozônio. No entanto, apenas alguns trabalhos investigaram os efeitos ozonioterapia em outros distúrbios musculoesqueléticos que levam à incapacidade (ou seja, dor cervical, tendinopatias e fibromialgia). Além disso, deve ser considerado que a terapia é comumente utilizada na prática clínica como anti-inflamatório e analgésica terapêutica para disfunções temporomandibulares (DTM) além de doenças musculoesqueléticas reumáticas (SIRE et al., 2022).

Em relação às dores nas costas, a ozonioterapia pode reduzir a reação inflamatória autoimune e, conseqüentemente, dor por radiculopatia, após a exposição do núcleo pulposo ao sistema imunológico. A terapia intramuscular com Ozônio é um procedimento seguro e amplamente utilizado na prática clínica comum, mas esses resultados só poderiam ser alcançados a partir de critérios de elegibilidade na seleção de pacientes e profissionais treinados e experientes para realizar o procedimento. No entanto, mais pesquisas devem fornecer evidências para um equilíbrio correto entre a dosagem de Ozônio e a expressão de mediadores inflamatórios (ERÁRIO et al., 2021).

No que diz respeito à osteoartrite (OA) a ozonioterapia representa uma opção de tratamento promissora por sua capacidade de modular a inflamação, promover o crescimento da cartilagem e mecanismos de reparo articular. O Ozônio pode influenciar a modulação da inflamação através de diferentes mediadores e vias de sinalização. No líquido sinovial, o ozônio diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que são responsáveis por degradação da cartilagem. Este efeito do ozônio foi observado e demonstrado em vários estudos em modelos animais de OA de joelho, artrite reumatóide e em modelos de isquemia/reperfusão, por exemplo, na redução da dor neuropática (SCONZA et al., 2020; HASHEMI et al., 2017; SCONZA et al., 2021).

Quanto às doenças reumáticas, a ozonioterapia efetivamente diminuiu a inflamação por meio de uma regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e uma regulação positiva da citocina anti-inflamatória IL-10. Ramaiah et al. (2011) investigaram a expressão temporal de citocinas durante a fase inicial de um modelo experimental de inflamação artrítica e revelaram que o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) participa da modulação do processo inflamatório. O Ozônio também demonstrou aumentar efetivamente a resposta clínica do metotrexato (MTX) em pacientes com artrite reumatóide induzida. A terapia combinada diminuiu a inflamação através

da redução de IL-1B e TNF- $\alpha$  e diminui o estresse oxidativo, reduzindo o hidrogênio e prevenindo danos a proteínas e lipídios (YOSHIDA et al., 2005).

Em relação às desordens temporomandibulares (DTM), a ozonioterapia pode ser considerada um novo tratamento promissor para reduzir a dor da DTM, embora o mecanismo de ação ainda deva ser adequadamente investigado. Provavelmente, o ozônio pode efetivamente diminuir a inflamação com uma regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e uma regulação positiva de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (FERRILLO et al., 2022).

O ozônio medicinal provou ser eficaz na redução da dor em muitos distúrbios musculoesqueléticos com efeitos adversos raros se usado criteriosamente de acordo com diretrizes definidas com precisão, usando um gerador de ozônio adequado e coletando um volume de gás necessário com uma concentração de ozônio e uma dose ideal para alcançar um efeito terapêutico sem qualquer toxicidade.

## A ATUAÇÃO DA OZONIOTERAPIA EM DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

Tortelli et al. (2019) realizaram um estudo que teve como objetivo comparar a efetividade da acupuntura, ozonioterapia e laserterapia no tratamento de pacientes com DTM muscular, através de um ensaio clínico randomizado. Segundo os autores o ozônio é usado em todo o mundo para tratar diversas doenças, pois é altamente eficaz contra vírus, bactérias e fungos, e tem ação anti-inflamatória. Atua para aumentar o abastecimento de oxigênio, promovendo a homeostase local e inibindo a proliferação bacteriana em muitas doenças, incluindo câncer e artrite reumatoide. Porém, neste trabalho todos os tratamentos estudados foram capazes de diminuir a dor e melhorar a capacidade de abertura bucal máxima relacionada à DTM muscular.

No estudo realizado por Biazzo et al. (2018) teve como objetivo verificar os efeitos da injeção paravertebral intramuscular de uma mistura de oxigênio e ozônio para o tratamento das dores lombares. De acordo com os autores, as injeções paravertebrais de oxigênio-ozônio no tratamento da lombalgia são minimamente invasivas, seguras, de baixo custo e eficazes no alívio da dor e da incapacidade. Na literatura, apenas uma porcentagem muito pequena de pacientes relata efeitos colaterais. Esta técnica é de fácil execução, não necessita de Tomografia Computadorizada ou apoio de um anestesiológico.

Tirelli et al. em 2019 realizaram um ensaio clínico em pacientes portadores de fibromialgia, cujo tratamento com ozônio se baseou na auto-hemoterapia e na insuflação retal. Para os autores, a ozonioterapia, que é usada para tratar uma ampla variedade de doenças e parece ser particularmente útil no tratamento de muitas doenças crônicas, atua exercendo um efeito leve de estresse oxidativo controlado que promove uma regulação positiva do sistema antioxidante e modulação do sistema imunológico. De acordo com esses mecanismos de ação, foi hipotetizado que a terapia com ozônio pode ser útil na fibromialgia, doença na qual as terapias tradicionais empregadas são muitas vezes ineficazes.

Um estudo publicado por Peretti em 2017 trouxe 10 pacientes portadores de capsulite adesiva que foi tratada com injeções intra-articulares e infiltrações subcutâneas da mistura de oxigênio e ozônio. De acordo com o autor a utilização do ozônio, graças à sua capacidade de reduzir e modular a inflamação, destruir as substâncias algogênicas, modificar os receptores da dor, melhorar a microcirculação e produzir uma ação relaxante muscular, permitiu melhorar

consideravelmente os sintomas e a funcionalidade dos ombros em tais pacientes, permitindo uma recuperação mais rápida e retorno às atividades.

Abu Kassem et al. (2013) conduziram um estudo comparativo entre injeções paravertebral de ozônio e injeções de corticoides peridural em 60 pacientes portadores de hérnia de disco. Constatou-se que o uso do ozônio paravertebral e esteróides epidural têm efeito significativo na melhora da dor lombar devido à hérnia de disco no máximo em 1 mês. No entanto, os esteróides apresentaram maior melhora do que o ozônio paravertebral ao longo do acompanhamento, no máximo em 3 meses de tratamento.

Bonetti M, et al. (2005) relataram que o tratamento com oxigênio-ozônio foi altamente eficaz no alívio da dor lombar crônica e ciática. O objetivo deste estudo foi comparar o resultado do quadro clínico em pacientes tratados com infiltrações pós ganglionares de ozônio ou esteróides em acompanhamento de médio e longo prazo. Os pacientes receberam uma infiltração intraforaminal guiada por Tomografia Computadorizada de ozônio ou infiltração perirradicular de esteróides. A maioria dos pacientes teve remissão completa da dor após uma semana de acompanhamento, independentemente do tratamento. No seguimento de 6 meses, houve melhora significativa a favor do tratamento com ozônio em pacientes com hérnia de disco.

Uma pesquisa realizada por Hammouda et al. (2013) trouxe um estudo clínico em 30 pacientes portadores de Artrocentese da Articulação Temporomandibular que foram tratados com solução salina em um grupo e água ozonizada em outro grupo. O estudo revelou que embora a escala de dor para todos os pacientes tenham diminuído significativamente em ambos os grupos após artrocentese, houve diminuição significativa no grupo II (artrocentese com ozônio) mais do que o grupo I. A diminuição da dor para todos os pacientes foi referida para a eficácia do procedimento de artrocentese e lavagem das articulações que diluiu os mediadores inflamatórios e liberou aderências entre o disco e a fossa mandibular enquanto a superioridade do grupo ozônio indicou a ação analgésica do ozônio na articulação.

De acordo com os estudos aqui apresentados, a ozonioterapia se mostra uma alternativa eficaz no alívio das dores causadas pelas desordens musculoesqueléticas, em algumas vezes restabelecendo a qualidade de vida, eliminando ou diminuindo o incômodo consideravelmente. No entanto, é necessário comentar a dificuldade em acessar materiais e a escassez de estudos clínicos que abordam o uso do ozônio de maneira padronizada no tratamento da DME.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esta pesquisa foi possível perceber que os benefícios do ozônio vão além das suas propriedades desinfetantes e que seu poder oxidativo contribui positivamente para o tratamento de diversas doenças. Foi possível também perceber que o ozônio atua na melhora das dores causadas pelas desordens musculoesqueléticas, o que faz com que a ozonioterapia ganhe espaço como terapia adjuvante no tratamento dessa condição.

Porém, é necessário ressaltar que ainda são necessários mais estudos clínicos que comprovem a funcionalidade da ozonioterapia de maneira padronizada trazendo também os contras da terapia integrativa. Além disso, vale citar que o tratamento com ozônio deve ser

sempre realizado por um profissional habilitado e que os protocolos devem ser seguidos com rigor a fim de evitar possíveis problemas para o paciente e para o profissional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOZ. Regulamentação da Ozonioterapia e o que cada profissional pode fazer conforme o conselho de classe de cada um. 2019. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/noticias/regulamentacao-da-ozonioterapia-e-o-que-cada-profissional-pode-fazer-conforme-o-conselho-de-classe-de-cada-um-/114/>. Acesso em: 19 jul. 2021.
- BARBOSA, D. C. et al. Effects of ozone on the pain and disability in patients with failed back surgery syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63, p. 355-360, 2017.
- BIAZZO, A. et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 89, n. 1, p. 41, 2018.
- BOCCI, V. et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal research reviews*, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009.
- BOCCI, Velio. Ozone A new medical drug. 2011.
- BONETTI, M. et al. CT-guided oxygen-ozone treatment for first degree spondylolisthesis and spondylolysis. In: *Advanced Peripheral Nerve Surgery and Minimal Invasive Spinal Surgery*. Springer, Vienna, 2005. p. 87-92.
- CARVALHO, H. C. Transferência de massa ozônio-sangue e sua influência em parâmetros hematimétricos. 2018. 94 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Biomédica, Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, 2018
- BONETTI, M. et al. Non-discogenic low back pain treated with oxygen-ozone: outcome in selected applications. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, v. 34, n. 4 Suppl. 1, p. 21-30, 2020.
- COSTA, Tiago et al. Ozone therapy in knee osteoarthritis: a systematic review. *Acta medica portuguesa*, v. 31, n. 10, p. 576-580, 2018.
- ERARIO, M. A. et al. Ozone as modulator of resorption and inflammatory response in extruded nucleus pulposus herniation. Revising concepts. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 18, p. 9946, 2021.
- FERREIRA, T. C. et al. Os Efeitos da Ozonioterapia em Indivíduos com Dores Musculoesqueléticas: Revisão Sistemática. *Revista CPAQV–Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida| Vol.* v. 12, n. 3, p. 2, 2020.
- FERRILLO, M. et al. Efficacy of rehabilitation on reducing pain in muscle-related temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, n. Preprint, p. 1-16, 2022.
- FINKEL, T. Oxidant signals and oxidative stress. *Current opinion in cell biology*, v. 15, n. 2, p. 247-254, 2003.
- HASHEMI, M. et al. Effect of intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia*, v. 2, n. 2, p. 37-42, 2017.
- MARTÍNEZ SÁNCHEZ PHARM, G. et al. Non-recommended routes of application in ozone therapy, a critical review. *Revista Española de Ozonoterapia*, 2018.
- MAURO, R. DI et al. The biochemical and pharmacological properties of ozone: The smell of protection in acute and chronic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 3, 2019.
- MIGLIORINI, F. et al. Ozone injection therapy for intervertebral disc herniation. *British medical bulletin*, 2020.
- OGURA, Takahiro et al. Differences in levels of inflammatory mediators in meniscal and synovial tissue of patients with meniscal lesions. *Journal of experimental orthopaedics*, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2016.
- OLIVEIRA, A. F. de. MENDES, H. J. Aplicações Clínicas do Ozônio na Odontologia. *Revista Saúde.com*. v.5, n.2, p.128 - 140, 2009
- PERETTI, Giulio. Shoulder adhesive capsulitis, treatment with oxygen ozone: Technique and results. *Ozone Therapy*, v. 2, n. 3, 2017.
- PUNNETT, Laura; WEGMAN, David H. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *Journal of electromyography and kinesiology*, v. 14, n. 1, p. 13-23, 2004.
- RAJA, S. N. et al. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. Associação Internacional para o estudo da dor (IASP), 2020.
- RAJIAH, R. et al. Interleukin-27 and interferon- $\gamma$  are involved in regulation of autoimmune arthritis. *Journal of Biological Chemistry*, v. 286, n. 4, p. 2817-2825, 2011.
- RODRIGUES, F. P. Aplicação e comparação da escala fuzzy de avaliação de dor músculo esquelética com a escala numérica de dor. *Revista Científica UMC*, v. 3, n. 3, 2018.
- RUTGES, J. et al. Variations in gene and protein expression in human nucleus pulposus in comparison with annulus fibrosus and cartilage cells: potential associations with aging and degeneration. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 18, n. 3, p. 416-423, 2010.
- SACHER, R. A.; MCPHERSON, R. A. Interpretação clínica dos exames laboratoriais. 11°. São Paulo: Manole, 2002.

- SANTIAGO, A. D. E. et al. O uso da Ozonioterapia no tratamento de feridas: Uma Revisão de Literatura. Grupo tiradentes,[S. l.], p. 1-19, 2016.
- SCONZA, C. et al. Oxygen–ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, v. 36, n. 1, p. 277-286, 2020.
- SCONZA, C. et al. Ultrasound-guided periradicular oxygen-ozone injections as a treatment option for low back pain associated with sciatica. *International Orthopaedics*, v. 45, n. 5, p. 1239-1246, 2021.
- SEYAM, Omar et al. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical gas research*, v. 8, n. 3, p. 103, 2018.
- SOUZA, M. T. et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, p. 102-106, 2010.
- SOUSA, E. I.; MEJIA, D. P. M. Enfoque ergonômico nas desordens musculoesqueléticas LER/DORT relacionado ao trabalho dos Cirurgiões-Dentista. Trabalho de conclusão de curso de pós-graduação. 2018
- STRAZDINS, Lyndall; BAMMER, Gabriele. Women, work and musculoskeletal health. *Social science & medicine*, v. 58, n. 6, p. 997-1005, 2004.
- THRALL, M. A. Bioquímica clínica de mamíferos não domésticos, aves, répteis e anfíbios comuns. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*, v. 1, p. 433-47, 2007.
- TIRELLI, U. et al. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 23, n. 4, p. 1786-1788, 2019.
- TORTELLI, S. A. C. et al. Effectiveness of acupuncture, ozonio therapy and low-intensity laser in the treatment of temporomandibular dysfunction of muscle origin: a randomized controlled trial. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 48, 2020.
- VILLA-FORTE, A. Introdução aos sintomas de doenças musculoesqueléticas. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos,-articulares-e-musculares/sintomas-de-doen%C3%A7as-musculoesquel%C3%A9ticas/introdu%C3%A7%C3%A3o-aos-sintomas-de-doen%C3%A7as-musculoesquel%C3%A9ticas>. Acesso em: 29 jun. 2022.
- VILLA-FORTE, A. Causas de dor musculoesquelética. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos,-articulares-e-musculares/sintomas-de-doen%C3%A7as-musculoesquel%C3%A9ticas/dor-musculoesquel%C3%A9tica>. Acesso em: 29 jun. 2022
- WANG, X. Emerging roles of ozone in skin diseases. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, v. 43, n. 2, p. 114-23, 2018.
- YOSHIDA, K. et al. Aggrecanase analysis of synovial fluid of temporomandibular joint disorders. *Oral Diseases*, v. 11, n. 5, p. 299-302, 2005.

## EFEITOS DA OZONIOTERAPIA NA PARALISIA CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### EFFECTS OF OZONE THERAPY ON CEREBRAL PALSY: AN INTEGRATIVE REVIEW

### EFFECTOS DE LA OZONOTERAPIA EN LA PARÁLISIS CEREBRAL: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Mauro Luis Melo Pinto

maurophysio@yahoo.com.br

Maria Clara Nascimento Piranda Melo

mcpiranda@yahoo.com

MELO, Maria Clara Nascimento Piranda. PINTO, Mauro Luis Melo. **Ozonioterapia e paralisia cerebral: uma revisão integrativa**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 66 – 74, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

#### RESUMO

O ozônio tem efeitos metabólicos diversos, que, se bem administrados, são benéficos. A ozonioterapia é uma prática integrativa que pode ser utilizada no tratamento de inúmeras patologias, esta atua na ativação do sistema imune e na oxigenação celular, contribuindo para a melhora do organismo como um todo. A paralisia cerebral (PC) é um distúrbio postural e do movimento que resulta de uma encefalopatia não progressiva no período pré-natal, perinatal ou pós-natal com uma ou mais localizações no cérebro imaturo. A incidência da PC é de aproximadamente 2:1.000 nascidos vivos nos países em desenvolvimento, ou seja, tem uma baixa taxa de incidência global, mas sua ocorrência traz sérias consequências e esse evento muitas vezes traz reveses significativos. Esta pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão integrativa a fim de verificar e entender os efeitos da ozonioterapia em pacientes com Paralisia Cerebral. Foi realizado um levantamento bibliográfico e uma pesquisa por produções acadêmicas acerca do assunto. Como resultado foram encontrados dois estudos que mostraram que o ozônio medicinal pode ser utilizado para o tratamento de pacientes com PC e que nenhum efeito colateral foi verificado entre as populações estudadas.

**Palavras-chave:** Ozonioterapia, paralisia cerebral, neurologia pediátrica

#### SUMMARY

Ozone has diverse metabolic effects, which, if well managed, are beneficial. Ozone therapy is an integrative practice that can be used in the treatment of numerous pathologies, it acts in the activation of the immune system and cellular oxygenation, contributing to the improvement of the organism as a whole. Cerebral palsy (CP) is a postural and movement disorder that results from a non-progressive prenatal, perinatal, or postnatal encephalopathy with one or more locations in the immature brain. The incidence of CP is approximately 2:1,000 live births in developing countries, that is, it has a low global incidence rate, but its occurrence has serious consequences and this event often brings significant setbacks. This research aimed to carry out an integrative review in order to verify and understand the effects of ozone therapy in patients with Cerebral Palsy. A bibliographic survey and a search for academic productions on the subject were carried out. As a result, two studies were found that showed that medical ozone can be used for the treatment of patients with CP and that no side effects were found among the populations studied.

**Keywords:** Ozone therapy, cerebral palsy, pediatric neurology

#### RESUMEN

El ozono tiene diversos efectos metabólicos que, bien gestionados, son beneficiosos. La ozonoterapia es una práctica integradora que puede ser utilizada en el tratamiento de numerosas patologías, actúa en la activación del sistema inmunitario y la oxigenación celular, contribuyendo a la mejora del organismo en su conjunto. La parálisis cerebral (PC) es un trastorno postural y del movimiento que resulta de una encefalopatía prenatal, perinatal o posnatal no progresiva con una o más ubicaciones en el cerebro inmaduro. La incidencia de la PC es de aproximadamente 2:1.000 nacidos vivos en los países en vías de desarrollo, es decir, tiene una tasa de incidencia global baja, pero su ocurrencia tiene graves consecuencias y este evento muchas veces trae importantes contratiempos. Esta investigación tuvo como objetivo realizar una revisión integradora con el fin de verificar y comprender los efectos de la ozonoterapia en pacientes con Parálisis Cerebral. Se realizó un levantamiento

bibliográfico y una búsqueda de producciones académicas sobre el tema. Como resultado, se encontraron dos estudios que demostraron que el ozono médico se puede utilizar para el tratamiento de pacientes con PC y que no se encontraron efectos secundarios entre las poblaciones estudiadas.

**Palabras clave:** Ozonoterapia, parálisis cerebral, neurología pediátrica

## INTRODUÇÃO

O ozônio possui efeitos metabólicos diversificados, que quando são administrados adequadamente podem trazer benefícios. Este gás pode ser utilizado para promover a estimulação da produção de ATP chegando até a estimulação da cicatrização em alta velocidade e por isso a ozonioterapia é amplamente utilizada no tratamento de diversas patologias.

A ozonioterapia é comumente utilizada para tratar doenças infecciosas por ter ação antisséptica. Porém esta técnica também auxilia na ativação do sistema imune e na oxigenação celular, participando inclusive na melhora de dores diversas (SAMPAIO et. al, 2018).

A paralisia cerebral (PC) é um termo descritivo que historicamente tem sido utilizado para agrupar, para fins terapêuticos, epidemiológicos e administrativos, diversos distúrbios motores e posturais que causam limitação de atividade, atribuída a distúrbios não progressivos que ocorreram no cérebro desenvolvimento, durante a fase fetal ou da primeira infância (BAX et al., 2005).

Sua prevalência está entre 1,5 e 3 por 1.000 nascidos vivos, e geralmente é classificada como congênita ou adquirida, de acordo com o tempo de ocorrência do dano cerebral (CLARK e HANKINS, 2003).

As patologias associadas à PC são produzidas antes, durante ou após o nascimento do indivíduo. Aproximadamente 35% dos casos que ocorrem durante o parto são devido a isquemia hipóxia, mas apenas entre 12 e 23% desenvolvem PC moderada ou PC grave (NELSON e GREYER, 1998).

Com base nos efeitos terapêuticos do ozônio, esta pesquisa propôs fazer uma revisão integrativa a fim de entender os efeitos da ozonioterapia sobre pacientes com Paralisia Cerebral. A pesquisa foi feita por meio de levantamento bibliográfico e de produções acadêmicas nas plataformas Scielo, PubMed, Elsevier e Medline.

## OZÔNIO – UMA SUBSTÂNCIA MEDICINAL

O ozônio é uma substância que é composta por três átomos de oxigênio, sendo que este possui energia molecular mais elevada do que o oxigênio e é mais reativo que este último, o que confere ao ozônio propriedades terapêuticas.

Em relação à natureza, o ozônio tem a função de filtrar os raios Ultravioletas, o que promove equilíbrio biológico na biosfera.

De acordo com Nogales *et al.* (2008) o ozônio pode ser produzido naturalmente por descargas elétricas, quando uma molécula de oxigênio recebe uma descarga que a quebra em dois átomos que posteriormente se combinam com uma outra molécula de oxigênio, formando uma molécula triatômica. Além disso, pode ser formado a partir de raios ultravioletas.

Ainda segundo o autor, o Ozônio pode ser fabricado para uso medicinal, sendo neste caso formado a partir do efeito corona que produz altas concentrações de ozônio e tem possibilidade de produção controlada.

Um gerador de ozônio é necessário para a produção industrial de ozônio. O primeiro dispositivo comercial foi projetado e desenvolvido na Alemanha em 1857 por Werner von Siemens. Em 1866, a Meritens usou esse ozônio para desinfetar a água. O primeiro gerador comercial foi fabricado na Alemanha em 1875 e estudos foram realizados em Paris em 1889 para investigar os efeitos germicidas do ozônio. Marius Paul Otto, na Alemanha, foi o responsável por esses estudos que demonstraram o efeito inibidor da proliferação bacteriana do ozônio (BRINK, LANGLAIS e RECKHOW, 1991).

O ozônio é formado por uma reação endotérmica que é permitida por gradientes de tensão elevados entre os eletrodos dos geradores. Porém essa reação é reversível, fato que faz com que o ozônio seja difícil de ser armazenado em seu estado gasoso. Por isso deve ser utilizado imediatamente após a produção, desde que não esteja vinculado a algum veículo condutor, como óleo ou água por exemplo (BOCCI, 2005; BOCCI, 2011).

## OZONIOTERAPIA – UMA TÉCNICA PROMISSORA

A ozonioterapia é uma técnica utilizada como terapia integrativa com o objetivo de ser minimamente invasiva, podendo ser utilizada no tratamento de inúmeras patologias. Atualmente, a prática é reconhecida em vários países europeus como Alemanha, Suíça, Áustria e Itália, além de Cuba e Estados Unidos. No Brasil, a prática é aprovada entre dentistas e veterinários desde 2015 e desde 2018 está incluída na PNPIC (Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares), fazendo parte do SUS (Sistema Único de Saúde), a partir da Regulamentação do Ministério da Saúde Nº 702/2018. Este regulamento inclui profissionais das áreas de fisioterapia, enfermagem, farmácia e biomedicina (ABOZ, 2019).

Se a terapia com ozônio não for usada com parcimônia, pode trazer riscos tanto para o paciente quanto para o profissional que a executa. Portanto, sua aplicação requer conhecimento e habilidades para eliminar o risco de intoxicação ou efeitos colaterais. É uma técnica vantajosa em relação a outras terapias, pois tem a premissa de ser minimamente invasiva. Vários estudos apontam os benefícios da ozonioterapia, pois esta traz efeitos bactericidas, anti-inflamatórios, reguladores do metabolismo, fortalece o sistema imunológico e controla o estresse oxidativo. Uma das propriedades mais importantes da ozonioterapia é o seu efeito oxidante, que provoca a ativação dos sistemas enzimáticos do organismo e proporciona uma melhoria significativa da reologia do sangue e da circulação sanguínea. A distribuição e absorção de oxigênio é aumentada, promovendo uma melhora na oxigenação tecidual, cicatrização tecidual e regeneração celular (WANG *et al.*, 2018).

Existem estudos que indicam uma melhora geral no metabolismo quando os indivíduos se submetem ao tratamento com ozônio. Isso se deve ao aumento da oxigenação, que provoca a ativação do sistema imunológico. Além disso, há evidências de que o ozônio estimula o sistema neuroendócrino, sistemas neuroprotetores e a regulação de enzimas antioxidantes celulares (ORNELAS *et al.*, 2020).

De acordo com a SCHWARTZ (2010), é necessário trabalhar de forma uniforme com objetivos específicos para alcançar a padronização no uso do ozônio medicinal. Para isso, é necessário desenvolver procedimentos e protocolos que possibilitem uma melhor aplicação, para que as oportunidades de negligência sejam superadas. Esses procedimentos foram explicados como vias de aplicação no documento denominado Declaração de Madrid. Para este artigo as vias de aplicação que serão explicitadas são a insuflação retal e a insuflação auricular,

pois são estas vias que são comumente utilizadas para o tratamento da doença analisada neste estudo.

### **Insuflação retal e insuflação auricular**

Payr e Aubourg foram os primeiros a propor a insuflação da mistura de ozônio e oxigênio no reto em 1936. Esse tipo de aplicação é de fácil execução e baixo custo, com baixos índices de risco (BOCCI, 2005).

O protocolo de insuflação de ozônio retal pode ser considerado uma aplicação sistêmica. O gás dissolve-se rapidamente no conteúdo luminal do intestino, onde as proteínas da mucosa e os produtos de secreção reagem com o ozônio para produzir espécies reativas de oxigênio (EROs) e produtos de peroxidação lipídica. Essa técnica é considerada não invasiva e pode ser utilizada com baixo risco em crianças, adultos e idosos. O intervalo de concentração é de 10 a 15 µg/ml. O volume pode variar de 100 a 200 mL. O limite de concentração de 40 µg/mL não deve ser excedido, por uma questão de segurança (SCHWARTZ, 2010).

Essa técnica utilizada de forma incorreta e em concentrações não indicadas pode causar espasmos dolorosos, especialmente em pacientes com colite ulcerativa ou quando usada após inchaço, indicando estimulação perigosa dos reflexos intestinais locais. Quando o muco sobrejacente foi lavado, essa alta concentração pode levar a danos diretos aos enterócitos, e o risco se deve ao fato de o ozônio ser potencialmente mutagênico. No caso de colite hemorrágica ulcerativa, uma concentração de ozônio de 70-80 µg/ml deve ser usada para fins hemostáticos, mas pode causar danos citotóxicos. Além disso, com base no conceito de indução de tolerância ao ozônio, parece razoável atingir uma concentração de 30 µg/ml em 23 semanas. O protocolo utilizado para o tratamento das consequências decorrentes da paralisia cerebral é de uma concentração entre 10 e 25µg/mL.

Já a insuflação auricular é recomendada para tratamento da paralisia cerebral, doenças relacionadas ao cérebro, rinites e sinusites. O protocolo sugerido pela Declaração de Madrid (2020) é previamente umidificar a área auricular e insuflar utilizando uma seringa ou estetoscópios auriculares especiais com um dispositivo distribuidor de ozônio. É preciso antes verificar se o tímpano está intacto e posteriormente avaliar a condição deste. A concentração recomendada é de 20-30 µg/ml durante 5 minutos.

### **PARALISIA CEREBRAL**

A paralisia cerebral (PC) é um distúrbio postural e do movimento que resulta de uma encefalopatia não progressiva no período pré-natal, perinatal ou pós-natal com uma ou mais localizações no cérebro imaturo. Essa lesão cerebral pode resultar em várias deficiências neuromotoras geralmente relacionadas à gravidade das sequelas e à idade da criança (HOULE, 1999).

A PC é resultado de uma lesão cerebral que acomete o sistema nervoso central em estágio de maturação estrutural e funcional não progressiva e está presente desde a infância (MONTEIRO *et al.*, 2010). É caracterizada por disfunção sensorio-motora que envolve alterações no tônus muscular, postura e movimentos, alterações adaptativas no comprimento

muscular e, em alguns casos, leva a deformidades ósseas (BAX *et al.*, 2005); SOUZA *et al.*, 2011).

A incidência da PC é de aproximadamente 2:1.000 nascidos vivos nos países em desenvolvimento, ou seja, tem uma baixa taxa de incidência global, mas sua ocorrência traz sérias consequências e esse evento muitas vezes traz reveses significativos (REBEL *et al.*, 2010). Os fatores de risco para PC estão associados a causas pré, peri ou pós-natais, e a etiologia é multifatorial. As possíveis causas incluem hipóxia durante o parto, leucomalácia periventricular, acidente vascular cerebral, infecções pré-natais como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus. As causas pós-natais incluem meningite, encefalite viral, hidrocefalia, trauma, infecção e alterações vasculares (GUERZONI *et al.*, 2008). As alterações motoras podem afetar o desempenho de atividades importantes para a funcionalidade dessas crianças, como andar, escrever, brincar, entre outras. Além disso, podem limitar sua participação em diversos ambientes, inclusive em casa e na escola (BAX *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2011). A PC afeta as pessoas de maneiras diferentes, dependendo da área do sistema nervoso afetada. Indivíduos afetados apresentam alterações neuromusculares, como tônus muscular alterado, persistência de reflexos primitivos, rigidez, espasticidade, entre outras. Essas alterações geralmente se manifestam em padrões posturais e de movimento específicos que podem prejudicar o desempenho funcional da criança (BLANCHE, 2000).

Consequentemente, a PC pode afetar significativamente a interação da criança em contextos relevantes, afetando não apenas a aquisição e execução de marcos motores básicos (rolar, sentar, engatinhar, andar), mas também atividades cotidianas como tomar banho, comer, vestir-se, movimentar-se em diferentes ambientes, e mais. Embora o transtorno da PC possa resultar em alterações musculoesqueléticas um tanto previsíveis, as manifestações funcionais desse transtorno devem ser avaliadas individualmente, pois o desempenho funcional é influenciado não apenas pelas características intrínsecas da criança, mas também pelas demandas específicas da tarefa e das características do ambiente em que a criança interage (BLANCHE, 2000; FINNIE, 2001).

Tradicionalmente, os médicos contam com informações sobre a doença e os sintomas da PC para definir intervenções terapêuticas que visem mudanças funcionais. No entanto, tal abordagem deve ser considerada uma suposição clínica porque os resultados funcionais nem sempre estão lineares e diretamente relacionados à gravidade da condição patológica e clínica.<sup>14</sup> Além disso, o desempenho funcional de uma criança com PC em um ambiente adequado é influenciado pelas características do contexto físico e social (HOGAN *et al.*, 2000).

Grande parte da literatura tem focado nas manifestações neuromusculares da PC. O impacto funcional dessa condição tem despertado recentemente o interesse dos profissionais que lidam com esses pacientes, pois tais informações atendem às expectativas dos pais e familiares que procuram os serviços de saúde. Assim, há necessidade de informações sobre o impacto da doença no desempenho funcional dessas crianças para que os profissionais possam utilizar evidências científicas para subsidiar a prática terapêutica (KETELAAR *et al.*, 2001).

## OZONIOTERAPIA E PARALISIA CEREBRAL

Apesar dos avanços médicos nos campos da medicina obstétrica e perinatal, infelizmente, não há tratamento preventivo ou curativo para PC. Portanto, a impossibilidade de evitar lesões e alterações cerebrais irreversíveis em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica e melhorar as alterações clínicas de pacientes com PC, motiva pesquisadores da área médica a realizar pesquisas para entender a eficácia e segurança da ozonioterapia, como tratamento alternativo no manejo integral de pacientes com Lesão Estática do Sistema Nervoso Central, com base em estudos pré-clínicos e clínicos realizados em diversas patologias onde o fenômeno de isquemia/reperfusão acomete pacientes com PC.

Cresce o número de crianças que apresentaram problemas de desenvolvimento causados por paralisia cerebral, autismo, dificuldades de aprendizagem, TDAH, distúrbio genético, atraso global no desenvolvimento. Os problemas dessas crianças são múltiplos e afetam a vida diária de toda a família. Nenhum tratamento convencional pode curar esses problemas. O que existe são tratamentos utilizados para amenizar os sintomas dessas condições, ajudando na melhora da criança nas atividades diárias. Porém os tratamentos convencionais muitas vezes não se mostram eficazes, sendo assim, o ozônio se torna um elemento terapêutico promissor no tratamento dessas crianças neurotípicas (BUCH, 2016).

Um estudo realizado por Arenas *et al.* (2018), em pacientes incluídos em pesquisa, comprovaram o diagnóstico de Paralisia Cerebral Infantil de causa Hipóxico-Isquêmica. Para a análise dos resultados, levou-se em conta alguns aspectos da fisiopatologia da isquemia cerebral. Por exemplo, durante a isquemia cerebral, a produção de trifosfato de adenosina (ATP) é reduzida afetando a atividade da enzima ATP-ase de cálcio. Como um resultado, há um aumento anormal das concentrações deste íon dentro do neurônio levando à liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato (grande responsável pelos fenômenos de excitotoxicidade), liberação de radicais no tecido cerebral isquêmico e inibição da produção de ATP (CASTELLANOS *et al.*, 2006).

Durante a isquemia cerebral há produção de altas concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS), entre as quais estão as ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o radical hidroxila ( $OH^-$ ), óxido nítrico (NO) e animação peroxinitrito ( $ONOO^-$ ); todos eles envolvidos em neuro danos que ocorrem durante a isquemia. Além disso, na isquemia cerebral há superestimulação da fosfolipase A2, responsável pelo aumento dos produtos de degradação de fosfolípidios da membrana celular. Esses produtos se acumulam e podem se transformar em um fator de ativação plaquetária com um efeito de aumento da agregação plaquetária e indutor de resposta inflamatória por meio da adesão de leucócitos e agregação, dificultando a passagem do fluxo sanguíneo para o encéfalo (TORREGROSA *et al.*, 2007).

Além disso, durante a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, um gene inflamatório é induzido em diferentes tipos de células causando liberação de citocinas pró inflamatórias. Interleucina 1- $\beta$  (IL- $\beta$ ) e necrose tumoral fator  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) são as citocinas que iniciam a resposta inflamatória e a interleucina 6 (IL-6) é a que media a resposta inflamatória tardia no tecido cerebral isquêmico [29]. IL-6 e TNF- $\alpha$  estimulam a produção de metaloproteinase, especificamente a MMP-9. Esta metaloproteinase é responsável pela alteração da barreira

hematoencefálica que condiciona a ocorrência de edema vascular e contribui para a transformação do infarto (CASTILLO *et al.*, 2004).

No que diz respeito à distribuição a nível encefálico de alguns antioxidantes, foi verificado que a concentração de vitamina E no cerebelo é baixa. Por outro lado, foi demonstrado que enzimas antioxidantes como a catalase têm uma concentração mais baixa no cérebro em relação a outros tecidos. Com relação à espasticidade, a região bulborreticular inibitória recebe ordens do córtex motor, lóbulo anterior do cerebelo e os gânglios da base. O excitador que produz o tônus muscular é o fascículo espinhal do retículo medial da ponte, isto é, da formação reticular da ponte. Deve haver um equilíbrio entre as vias excitatórias e inibitórias do tônus muscular. Por exemplo, uma lesão nas fibras corticobulbares no córtex de nível, ou em uma cápsula interna reduz a inibição do tônus muscular, em que se produz uma supremacia das vias excitatórias com a ocorrência de espasticidade (CUENCA *et al.*, 2010; BELEGUIM, 2013).

O pré e pós-condicionamento oxidativo do ozônio é um mecanismo de ação do ozônio que foi demonstrado do ponto de vista experimental e clínico. A terapia com ozônio promove um estresse oxidativo leve e transitório através de sua capacidade de acionar o sistema endógeno antioxidante, restabelecer o equilíbrio antioxidante/pró-oxidante, preservando a integridade das mitocôndrias e atividades da superóxido dismutase (ALAMI *et al.*, 2005).

O ozônio é capaz de restabelecer o equilíbrio redox celular com uma redução significativa no estresse oxidativo, que é um dos principais processos desencadeantes do efeito cascata patológico que induz lesão proteica na paralisia cerebral de causa hipóxico-isquêmica. Por outro lado, a diminuição da fosfolipase A após o tratamento com ozônio sugere a redução nos mediadores inflamatórios produzidos a partir do ácido araquidônico (MENDEZ *et al.*, 2016).

O ozônio tem capacidade de proteger contra danos às proteínas através da regulação das EROs, preservando a integridade e funcionalidade mitocondrial. Além disso, em modelos experimentais estudados, níveis de óxido nítrico, citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 e 6, atividade dependente de cálcio da protease, bem como a superexpressão de atividade do fator-kappa-B, foram capazes de ser modulados pelo tratamento com ozônio (ZAMORA *et al.*, 2005).

Outro aspecto a ser considerado é o papel do ozônio na ativação dos receptores de adenosina A1. A adenosina quando atua nos receptores A1 pré-sinápticos, é capaz de inibir a liberação de glutamato em sinapses e, assim, neutraliza a hiperexcitabilidade neuronal que ocorre durante isquemia cerebral e espasticidade (PARK *et al.*, 2013). Efeitos benéficos do ozônio sugerem que este é capaz de alcançar um equilíbrio entre o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório, e o glutamato, o principal neurotransmissor excitatório (DIAZ *et al.*, 2012).

Todos esses mecanismos fisiopatológicos associados à paralisia cerebral de causa hipóxico-isquêmica explicam os resultados positivos em pacientes após o tratamento com ozônio baseado principalmente em seu efeito, um estimulante do sistema de defesa antioxidante do organismo, que melhora a oxigenação no tecido cerebral e no resto do organismo,

aumentando o fluxo sanguíneo e agindo como um agente neuroprotetor. (ARENAS *et al.*, 2018).

Ainda há muito a ser estudado sobre o processo de amadurecimento e desenvolvimento do Sistema Nervoso, mas dadas as propriedades biológicas do ozônio, é válido afirmar que essa substância possa ser de utilidade na melhoria da qualidade de vida de pacientes com Paralisia Cerebral.

Um estudo foi realizado por Diaz *et al.* (2011) com um único grupo no Hospital Pediátrico Provincial de Sancti Spíritus no período de junho de 2006 a dezembro de 2009 para determinar a utilidade da Ozonioterapia no tratamento da Paralisia Cerebral. A população foi composta por pacientes encaminhados à consulta de ozonioterapia, sendo o grupo de estudo composto por 43 pacientes. As variáveis analisadas foram: padrão de sono e alimentação, ganho de peso e resposta clínica do estado imunológico. A via de administração foi insuflação retal com concentrações usadas entre 15-18-20-25 mcg/mL, os volumes variaram de acordo com a idade e o peso do paciente e os ciclos indicados foram 20 sessões, a cada 3 meses, para completar 4 ciclos durante um ano. Os pacientes foram avaliados clinicamente antes e depois de cada ciclo. As variáveis dependentes analisadas apresentaram melhora significativa ao final do tratamento com ozônio. Enquanto para a variabilidade do peso corporal, o maior percentual foi ascendente. O grupo de crianças menores de um ano apresentaram melhor resposta quanto à espasticidade é uma questão importante é que nenhum paciente apresentou efeitos adversos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as produções acadêmicas referenciadas nesse trabalho pode-se concluir que o ozônio mostra-se como uma substância promissora no tratamento de pacientes com Paralisia Cerebral, visto que nos estudos elencados observou-se melhora na evolução do distúrbio motor, melhora do tônus muscular e da função motora, além de melhora no padrão de sono, no padrão alimentar e na resposta imunológica dos pacientes. Também foi observado melhora na resposta à espasticidade. Nos estudos apresentados nenhum dos pacientes apresentaram efeitos colaterais devido ao uso do ozônio terapêutico. Quanto às dificuldades encontradas para a realização desse artigo, aponta-se a escassez de material acadêmico que envolva estudos clínicos de pacientes com PC que foram tratados com ozônio medicinal. Sugere-se estudos futuros para que se possa garantir a eficácia da ozonioterapia no tratamento de pacientes com Paralisia Cerebral.

## REFERÊNCIAS

- ABOZ. Regulamentação da Ozonioterapia e o que cada profissional pode fazer conforme o conselho de classe de cada um. 2019. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/noticias/regulamentacao-da-ozonioterapia-e-o-que-cada-profissional-pode-fazer-conforme-o-conselho-de-classe-de-cada-um-/114/>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- AJAMIEH, H. H. *et al.* Ischemic and ozone oxidative preconditioning in the protection against hepatic ischemic-reperfusion injury. *Ozone Science & Engineering*, v. 25, n. 3, p. 241-250, 2003.
- ARENAS, B. *et al.* Clinical behavior of children with infantile cerebral palsy after ozone therapy. 2018.
- BAX, M. *et al.* Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Developmental medicine and child neurology*, v. 47, n. 8, p. 571-576, 2005.
- BELEGUIM, L. M. Factores asociados a parálisis cerebral infantil en Veracruz en menores de 6 años de edad. 2013.
- BOCCI, V. Ozone A new medical drug. 2005.
- BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research*, v. 1, n. 1, p. 6, 2011a. ISSN 2045-9912.
- BLANCHE, E. I. Fazer junto com-não fazer para: A recreação e as crianças portadoras de paralisia cerebral. A recreação na terapia ocupacional pediátrica, p. 2012-218, 2002.
- BRINK, D. R.; LANGLAIS, B.; RECKHOW, D. A.; Ozone in water treatment: application and engineering; Chelsea: AWWARF and Lewis Publishers, 568 p.; 1991.
- BUCH, Rajeshwari. Ozone therapy in multiple disabled children. 2018.
- CASTELLANOS, M.; SOBRINO, T.; CASTILLO, J. Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra. *Cerebrovascular Diseases*, v. 21, n. Suppl. 2, p. 71-79, 2006.
- CASTILLO, J.; RODRÍGUEZ, I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovascular Diseases*, v. 17, n. Suppl. 1, p. 7-18, 2004.
- CLARK, S. L.; HANKINS, G. DV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 188, n. 3, p. 628-633, 2003.
- CUENCA L. M. D. *et al.* La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. *Rev. neurol.(Ed. impr.)*, p. 349-359, 2010.
- DI PAOLO, N.; BOCCI, V. Extracorporeal Blood Oxygenation and Ozonation. Cosenza, Italy: Bios. Edn, 2003.
- DÍAZ S., M. T. *et al.* Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders and Oxidative Stress in Patients During Ethanol Withdrawal—A Pilot Study. *Ozone: science & engineering*, v. 34, n. 6, p. 432-437, 2012.
- DÍAZ, A. E. *et al.* Ozonoterapia en la Parálisis Cerebral. Hospital Pediátrico Provincial. Sancti Spiritus. 2006-2009. *Ozone Therapy Global Journal*, v. 1, n. 1, 2012.
- FINNIE, N. R. O manuseio em casa da criança com paralisia cerebral. 2000.
- GUERZONI, V. P. D. *et al.* Analysis of occupational therapy interventions in the performance of everyday activities in children with cerebral palsy: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 8, p. 17-25, 2008.
- HOGAN, D. P.; ROGERS, M. L.; MSALL, M. E. Functional limitations and key indicators of well-being in children with disability. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 154, n. 10, p. 1042-1048, 2000.
- HOWLE J. M. W. Cerebral palsy. In: Campbell SM, editor. *Decision making in pediatric neurologic physical therapy*. Nova York: Churchill Livingstone; 1999. P. 23-83
- ISCO3 - international scientific committee of ozone therapy. (Madrid, 2020). Ozone therapy and its scientific foundations.
- KETELAAR, M. *et al.* Effects of a functional therapy program on motor abilities of children with cerebral palsy. *Physical therapy*, v. 81, n. 9, p. 1534-1545, 2001.
- MENENDEZ, S.; WEISER, M. *Advances of ozone therapy in medicine and dentistry*. Havana, Cuba, 2016.
- MONTEIRO, C. B. *et al.* Aprendizagem motora em crianças com paralisia cerebral. *Journal of Human Growth and Development*, v. 20, n. 2, p. 250-262, 2010.
- NELSON, K. B.; GREY, Judith K. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 179, n. 2, p. 507-513, 1998.
- NOGALES, C. G. *et al.* Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, v. 9, n. 4, 2008.
- ORNELAS, P. T. S. F. *et al.* As evidências científicas da eficácia do uso da ozonioterapia frente à legislação sanitária brasileira. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, v. 9, n. 2, p. 320-326, 2020.
- PARK, H.-J. *et al.* Increased GABA-A receptor binding and reduced connectivity at the motor cortex in children with hemiplegic cerebral palsy: a multimodal investigation using 18F-fluoro flumazenil PET, immunohistochemistry, and MR imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 54, n. 8, p. 1263-1269, 2013.

- REBEL, M. F. *et al.* Prognóstico motor e perspectivas atuais na paralisia cerebral. *Journal of Human Growth and Development*, v. 20, n. 2, p. 342-350, 2010.
- SAMPAIO, N. R. *et al.* Ozone Therapy in the treatment of Low Back Pain associated to Lumbar Disk Herniation – A systematic review. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 579-587, 12 nov. 2018. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
- SCHWARTZ, A. *et al.* Madrid declaration on ozone therapy. Faculdade do Centro Oeste Paulista. Madrid. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/biblioteca/madrid-declaration-on-ozone-therapy/210>, 2010.
- SOUZA, K. E. S. de *et al.* Classificação do grau de comprometimento motor e do índice de massa corpórea em crianças com paralisia cerebral. *Revista brasileira de crescimento e desenvolvimento humano*, p. 11-20, 2011.
- TORREGROSA, G. *et al.* Fisiopatología básica: de la oclusión arterial a la muerte neuronal. *Fisiopatología de la isquemia cerebral*, p. 13-31, 2007.
- WANG, X. Emerging roles of ozone in skin diseases. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, v. 43, n. 2, p. 114-23, 2018.
- ZAMORA, Z. B. *et al.* Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF- $\alpha$  release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediators of Inflammation*, v. 2005, n. 1, p. 16-22, 2005.



## HIDROZONIOTERAPIA E DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA, QUAL A SUA RELAÇÃO? HYDROZONIX THERAPY AND HAND-FOOT-MOUTH DISEASE, WHAT IS YOUR RELATIONSHIP?

### HIDROZONOTERAPIA Y ENFERMEDAD BOCA-MANO-PIE, ¿CUAL ES TU RELACIÓN?

Mauro Luis Melo Pinto  
maurophysio@yahoo.com.br  
Vanessa de Castro Carvalhal  
vamecastro@gmail.com

PINTO, Mauro Luis Melo; CARVALHAL, Vanessa de Castro. **Hidrozonioterapia e doença mão-pé-boca, qual a sua relação?** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 75 – 82, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

#### RESUMO

Acredita-se que a terapia com ozônio possa melhorar a oxigenação dos tecidos, aumentar a atividade antioxidante, modular a resposta imunológica e reduzir a inflamação, fatores que são importantes na cicatrização. A técnica de Hidrozonioterapia consiste na adição de gás ozônio na água de uma banheira, em diferentes indicações e temperaturas, a fim de liberar o O<sup>3</sup>, também conhecido como oxigênio nascente/ativo. Esse processo ajuda a promover o efeito anti-inflamatório no corpo. A doença conhecida como mão-pé-boca (DMPB) é uma doença viral que pode ser transmitida por via respiratória, fecal-oral ou pelo contato com o líquido das vesículas durante a fase ativa da doença. Vários tipos de enterovírus podem causar a doença, sendo os mais comuns o Coxsackie A16 (CA16) e o enterovírus 71 (EV71). O diagnóstico geralmente é clínico, com febre e erupções maculopapulares ou vesiculares nas palmas das mãos e plantas dos pés, frequentemente acompanhadas de úlceras bucais. As lesões cutâneas também podem ser encontradas em outras áreas do corpo, como pernas, face, nádegas e tronco. Esse trabalho teve como objetivo entender se a hidrozonioterapia pode auxiliar os pacientes no tratamento da DMPB no que diz respeito à cicatrização das lesões e alívio dos sintomas. Concluiu-se que pode ser uma alternativa benéfica, porém demanda de estudos específicos com indivíduos que estejam com a doença em fase ativa.

**Palavras-chave:** ozonioterapia, hidrozonioterapia, mão-pé-boca

#### SUMMARY

It is believed that ozone therapy can improve tissue oxygenation, increase antioxidant activity, modulate the immune response and reduce inflammation, factors that are important in healing. The Hydrozonix Therapy technique consists of adding ozone gas to the water in a bathtub, at different indications and temperatures, in order to release O<sup>3</sup>, also known as nascent/active oxygen. This process helps to promote the anti-inflammatory effect in the body. The disease known as hand-foot-mouth disease (DMPB) is a viral disease that can be transmitted by respiratory, fecal-oral routes or by contact with the liquid of the vesicles during the active phase of the disease. Several types of enteroviruses can cause the disease, the most common being Coxsackie A16 (CA16) and enterovirus 71 (EV71). Diagnosis is usually clinical, with fever and maculopapular or vesicular eruptions on the palms and soles, often accompanied by mouth ulcers. Skin lesions can also be found on other areas of the body such as the legs, face, buttocks and trunk. This study aimed to understand whether hydrozonix therapy can help patients in the treatment of DMPB with regard to wound healing and symptom relief. It was concluded that it can be a beneficial alternative, but it requires specific studies with individuals who have the disease in an active phase.

**Keywords:** ozone therapy, hydrozone therapy, hand-foot-mouth

#### RESUMEN

Se cree que la ozonoterapia puede mejorar la oxigenación de los tejidos, aumentar la actividad antioxidante, modular la respuesta inmune y reducir la inflamación, factores que son importantes en la cicatrización. La técnica de Hidrozonioterapia consiste en añadir gas ozono al agua de una bañera, a diferentes indicaciones y temperaturas, para liberar O<sup>3</sup>, también conocido como oxígeno naciente/activo. Este proceso ayuda a promover el efecto antiinflamatorio en el cuerpo. La enfermedad conocida como mano-pie-boca (DMPB) es una enfermedad viral que puede transmitirse por vía respiratoria, fecal-oral o por contacto con el líquido de las vesículas durante la fase activa de la enfermedad. Varios tipos de enterovirus pueden causar la enfermedad, siendo los más comunes el Coxsackie A16 (CA16) y el enterovirus 71 (EV71). El diagnóstico suele ser clínico, con fiebre y erupciones

maculopapulares o vesiculares en palmas y plantas, a menudo acompañadas de úlceras bucales. Las lesiones cutáneas también se pueden encontrar en otras áreas del cuerpo como las piernas, la cara, las nalgas y el tronco. Este estudio tuvo como objetivo comprender si la hidrozonoterapia puede ayudar a los pacientes en el tratamiento de DMPB con respecto a la cicatrización de heridas y el alivio de los síntomas. Se concluyó que puede ser una alternativa beneficiosa, pero requiere estudios específicos con individuos que tengan la enfermedad en fase activa. **Palabras clave:** ozonoterapia, hidrozonoterapia, mano-pie-boca

## INTRODUÇÃO

O ozônio é um gás altamente reativo e instável composto por três átomos de oxigênio. Devido às suas propriedades oxidantes, o ozônio tem sido usado em várias aplicações terapêuticas, conhecidas como ozonioterapia. A ozonioterapia tem sido estudada e aplicada em várias áreas da saúde, incluindo odontologia, dermatologia, oncologia e doenças infecciosas. Os efeitos terapêuticos do ozônio são atribuídos principalmente à sua capacidade de modular o sistema imunológico, reduzir a inflamação e melhorar a oxigenação dos tecidos (BOCCI, 2004).

Acredita-se que a terapia com ozônio possa melhorar a oxigenação dos tecidos, aumentar a atividade antioxidante, modular a resposta imunológica e reduzir a inflamação, fatores que são importantes na cicatrização. Estudos em modelos animais e humanos mostraram que a aplicação local de ozônio pode melhorar a cicatrização de feridas crônicas, como úlceras diabéticas e úlceras venosas. Além disso, a ozonioterapia também tem mostrado benefícios na cicatrização de feridas pós-operatórias e em outros tipos de lesões cutâneas (VALACCHI; BOCCI, 2000)

A Doença Mão-Pé-Boca (DMPB) é uma enfermidade viral eruptiva, predominantemente provocada pelo enterovírus Coxsackie A16, porém, também pode ser gerada pelos vírus Coxsackie A5, A7, A9, A10, B2 e B5, e pelo enterovírus 71. A contaminação é altamente contagiosa e, geralmente, ocorre como um evento isolado, embora surtos epidêmicos possam acontecer regularmente, como o ocorrido na China em 2003, provocado pelo Echovirus 19 (CRISTOVAM, 2014).

Embora a hidrozonioterapia tenha sido estudada como uma terapia benéfica na cicatrização de tecidos, atualmente, não existem evidências científicas que comprovem a eficácia dessa terapia no tratamento da doença mão-pé-boca, porém é sabido que esta técnica auxilia na reparação dos tecidos e na cicatrização. Sendo a DMPB uma doença viral que afeta principalmente crianças pequenas e apresenta sintomas como lesões na boca, mãos e pés, além de febre e mal-estar geral, busca-se com esse artigo, entender se existe benefício no tratamento das erupções causadas pela doença com a hidrozonioterapia.

## O OZÔNIO E OZONIOTERAPIA

A descoberta do ozônio remonta a 1785, quando Van Mauren observou o odor característico que emitia. Porém, apenas em 1840, Schönbein identificou o ozônio como um composto químico distinto. Posteriormente, em 1896, Nikola Tesla patenteou um gerador de ozônio. A terapia com ozônio começou a ser utilizada para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas na ortopedia após os estudos do Dr. H.H. Wolff e, posteriormente, foi incorporada ao tratamento de outras condições médicas. Estudos demonstraram que o ozônio é eficaz na indução de estresse oxidativo bem tolerado, desde que utilizado em doses adequadas. No entanto, por ser uma substância metaestável, deve ser gerado no local de aplicação e é

contraindicado para inalação pulmonar, pois pode desencadear uma resposta inflamatória. Apesar da fama de ser tóxico, a incidência de efeitos negativos do uso terapêutico do ozônio é de apenas 0,0007%, uma das mais baixas da medicina. Embora alguns casos de morte tenham sido relatados em decorrência de negligência na aplicação da ozonioterapia, a técnica tem demonstrado resultados promissores em diversos estudos científicos (BOCCI, 2010)

A ação do ozônio como substância terapêutica pode ser explicada pela teoria da hormese, a qual se refere aos efeitos benéficos de doses baixas. Quando administrado em doses adequadas, o ozônio demonstra ser eficaz na indução de estresse oxidativo bem tolerado, aumentando a resistência do corpo. A forma como a ozonioterapia é administrada varia de acordo com os objetivos e o foco do tratamento. A terapia combina uma mistura de oxigênio com diversas faixas terapêuticas que vão de 10 a 80  $\mu\text{g/ml}$  de gás por ml de sangue (BOCCI, 2007).

A ozonioterapia é uma técnica centenária utilizada desde a primeira guerra mundial para a desinfecção das feridas dos soldados. Porém, suas propriedades terapêuticas não se resumem a estes usos. Existem várias indicações para o ozônio medicinal para o tratamento de diversas patologias. Sua utilização pode ser por via sistêmica ou tópica. A recomendação de vias de aplicação se dá a partir das indicações e da condição que o paciente apresenta.

### **Hidrozonioterapia**

A técnica de Hidrozonioterapia consiste na adição de gás ozônio na água de uma banheira, em diferentes indicações e temperaturas, a fim de liberar o  $\text{O}_3$ , também conhecido como oxigênio nascente/ativo. Esse processo ajuda a promover o efeito anti-inflamatório no corpo. A Hidrozonioterapia é utilizada em diversas situações, como esgotamento físico, cansaço, dificuldades para dormir, problemas circulatórios, dores nas pernas, varizes, fibromialgia, edemas, combate ao envelhecimento precoce e até mesmo a depressão. Além disso, o gás utilizado na técnica possui ação bactericida e cicatrizante e estimula a pele.

A Ozonioterapia é uma opção de tratamento para combater processos infecciosos no tecido epidérmico. Existem duas formas de realização: direta e indireta. Na forma direta, um cilindro de oxigênio medicinal passa por uma transformação física em um ozonizador e o gás modificado é transferido por uma mangueira até a região a ser tratada. Na forma indireta, há várias opções disponíveis, incluindo a hidrozonioterapia, que libera ozônio na água e permite que o paciente permaneça com a região a ser tratada imersa na água por alguns minutos.

A reação entre o ozônio ( $\text{O}_3$ ) e a água resulta na formação de um mol de peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e dois moles de produtos de oxidação lipídica contendo ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), os quais compõem uma mistura de produtos de ozonização lipídica (LOP), incluindo radicais lipo peroxil. Quando administrado em doses adequadas, o ozônio causa um estresse oxidativo moderado que pode desencadear uma resposta benéfica. Esse efeito é atribuído à ativação do fator de transcrição Nrf2, que estimula a produção de enzimas antioxidantes em resposta ao estresse oxidativo. Acredita-se que o estresse oxidativo seja um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e câncer, entre outras. Por isso, compreender os mecanismos envolvidos no estresse oxidativo é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes. O uso terapêutico

do ozônio tem sido associado a uma ampla gama de benefícios para a saúde, como propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e analgésicas (BOCCI; VALACCHI, 2015).

É importante considerar que o ozônio apresenta uma solubilidade cerca de 10 vezes maior do que o oxigênio, o que explica sua capacidade de difusão e penetração nos tecidos. Ao entrar em contato com um tecido biologicamente ativo, o ozônio reage prontamente com diversas biomoléculas que se combinam para formar sistemas antioxidantes de tamponamento. A maioria dessas biomoléculas possui funções importantes como anti-inflamatórias e analgésicas, além de exercer ação antioxidante simultaneamente (BATINJAN et al., 2014).

## DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA

A doença conhecida como mão-pé-boca (DMPB) é exclusiva dos seres humanos e afeta principalmente crianças com menos de 10 anos. Embora seja considerada uma doença benigna, ela pode representar um risco significativo à saúde e à vida dos indivíduos, já que é altamente contagiosa. Em ambientes com grande número de crianças, como escolas, a propagação da doença pode se tornar uma grande preocupação de saúde pública (NAKAO et al., 2020)

O primeiro relato da presença da doença, que apresenta febre, lesões ulcerativas na face e boca, além de máculas, bolhas e úlceras, foi descrito em 1958 por Robinson et al. Em 71% dos pacientes, o vírus Coxsackie do Grupo A foi encontrado. Em seguida, em 1960, Alsop et al. de Birmingham surgiram o nome "hand-foot-and-mouth disease" para a doença.

Essa é uma doença viral que pode ser transmitida por via respiratória, fecal-oral ou pelo contato com o líquido das vesículas durante a fase ativa da doença. O período de incubação varia de 3 a 6 dias e os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos. Vários tipos de enterovírus podem causar a doença, sendo os mais comuns o Coxsackie A16 (CA16) e o enterovírus 71 (EV71), embora outros vírus também possam provocá-la. O diagnóstico geralmente é clínico, com febre e erupções maculopapulares ou vesiculares nas palmas das mãos e plantas dos pés, frequentemente acompanhadas de úlceras bucais. As lesões cutâneas também podem ser encontradas em outras áreas do corpo, como pernas, face, nádegas e tronco. Embora a cultura viral seja considerada a forma mais eficiente para a identificação das cepas, o resultado pode demorar uma semana, sendo realizada apenas em casos suspeitos de gravidade ou em pesquisas públicas de surtos da doença (BATINJAN et al., 2014).

Geralmente, o quadro clínico se inicia com febre, falta de apetite, mal-estar e manchas que posteriormente se transformam em úlceras dolorosas na boca. A língua, gengiva, úvula, mucosa oral e palato são os locais mais afetados. A regressão das lesões bucais ocorre entre 5 a 7 dias. Cerca de 75% dos pacientes apresentam erupções cutâneas na forma de pápulas e vesículas, principalmente nas palmas das mãos e plantas dos pés, podendo aparecer também nos joelhos, cotovelos e nádegas. As manchas geralmente não causam dor ou coceira, mas podem evoluir para bolhas dolorosas que desaparecem em torno de 7 a 10 dias. A doença geralmente ocorre da primavera ao outono (CRISTOVAM, 2014).

A doença mão-pé-boca é geralmente diagnosticada por observação clínica, mas a cultura do vírus é considerada o padrão ouro em casos suspeitos de severidade. No entanto, a demora no resultado pode ser uma dificuldade para o diagnóstico conclusivo, podendo levar até uma semana. O diagnóstico é feito com base na idade, sintomas, tipo e localização das erupções e feridas, sendo confirmado por PCR ou isolamento do vírus em cultura. A presença de aftas, herpangina, gengivostomatite herpética, varicela, eritema multiforme e erupções de origem

medicamentosa pode dificultar o diagnóstico diferencial com a doença mão-pé-boca. O herpes zoster e a gengivostomatite herpética primária são as principais doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (FATAH ZADEH, 2017).

Até o presente momento não foi identificado na literatura um tratamento específico para a doença, sendo esse feito de maneira sintomática e preventiva, no qual o uso de medicamentos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios, digluconato de clorexidina, gel de lidocaína à 2% são utilizados para alívio dos sintomas que devem apresentar melhora significativa de 7 a 10 dias após o aparecimento do primeiro sintoma.

## COMO A HIDROZONIOTERAPIA PODE ATUAR NA DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA

A água ozonizada pode ser utilizada para alívio da dor, desinfecção e para obter efeitos anti-inflamatórios em lesões agudas e crônicas, independentemente de haver infecção ou não. Evidências demonstram que o ozônio pode ser utilizado com segurança como antimicrobiano. Baixas concentrações e curtos períodos de exposição são eficazes na redução ou controle da carga microbiana. O ozônio tem alto poder oxidante e, em pouco tempo de contato, degrada principalmente a estrutura da membrana dos microrganismos, inativando-os e impossibilitando sua recuperação. Além disso, o ozônio se decompõe rapidamente em oxigênio molecular e água, sem gerar resíduos tóxicos que possam prejudicar o meio ambiente ou a saúde humana, tornando-se um agente esterilizante seguro. Avanços recentes em bioquímica, imunologia e microbiologia ampliaram significativamente as possibilidades de aplicação do ozônio em sistemas biológicos e tratamentos clínicos (CARDOSO, 2010). Conforme descrito por Viebahn (2007), a ozonioterapia apresenta potencial para descontaminar feridas com possibilidade de contaminação ou infecção. A efetividade é atribuída à capacidade do ozônio em destruir a integridade do envelope da célula bacteriana, oxidando fosfolipídios e lipoproteínas. Em relação aos fungos, o O<sub>3</sub> inibe o crescimento celular em determinadas fases. Já em vírus, o ozônio causa danos ao capsídeo viral e interrompe o contato vírus-célula, interferindo no ciclo reprodutivo e promovendo a peroxidação.

O controle do estresse oxidativo é o principal mecanismo de ação sistêmica do ozônio. De acordo com BatinJan (2014), o ozônio reage rapidamente com várias substâncias, incluindo antioxidantes e ácidos graxos poli-insaturados, resultando em produtos de oxidação de lipídios e indução de mensageiros secundários intracelulares, como o hidrogênio. Esse estresse oxidativo está diretamente relacionado à destruição tecidual e aceleração do processo inflamatório em doenças neurodegenerativas como a artrite reumatóide, tornando a hidrozonioterapia uma técnica bastante eficaz.

A ozonioterapia promove mudanças nas propriedades reológicas do sangue e melhora a circulação sanguínea, permitindo o tratamento e alívio de muitas doenças isquêmicas, com ou sem complicações infecciosas. Além disso, a terapia promove uma resposta antioxidante, que resulta no aumento de substâncias anti-inflamatórias clássicas e contribui para os efeitos analgésicos da ozonioterapia. Essas propriedades podem ser estendidas à hidrozonioterapia pois continuam sendo oferecidas quando há o uso tópico (JUNIOR e LAJES, 2012).

De acordo com estudos clínicos randomizados descritos por Gérard & Sunnen (2013), o ozônio demonstrou estimular o metabolismo do oxigênio, aumentando a taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, a produção de 2,3-difosfoglicerato, o que aumenta a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. Além disso, o ozônio ativa o ciclo de Krebs,

umentando a carboxilação oxidativa do piruvato e estimulando a produção de ATP. Esse processo também estimula a produção de enzimas que atuam como sequestrantes de radicais livres e protetores de parede celular, tais como glutatona peroxidase, catalase e superóxido-dismutase. A produção de prostaciclina, um vasodilatador, também é induzida pelo ozônio, o que contribui para a chegada desses mediadores (ELVIS e EKTA, 2012).

De acordo com os autores citados acima, estudos clínicos mostraram que a exposição ao gás ozônio aumentou a expressão de proteínas e a proliferação de células K10, que são antígenos nucleares expressos em queratinócitos supra-basais altamente diferenciados na pele. Esses resultados sugerem que o gás ozônio pode induzir a proliferação e diferenciação de queratinócitos, o que pode afetar os aspectos biológicos e morfológicos da pele e ser uma terapia adjuvante eficaz no tratamento de lesões de pele e afins, então sugere-se que possa ser eficiente ao ser utilizado na hidrozonioterapia na lavagem das lesões causadas pela DMPB.

A aplicação tópica de ozônio pode afetar positivamente o processo de cicatrização, estimulando a formação de tecido de granulação. Essa influência não ocorre na formação imediata de coágulo de sangue ou no recrutamento de células inflamatórias durante a fase de inflamação. Os resultados da terapia com ozônio são evidentes na intensidade da coloração das fibras de colágeno e na proliferação de fibroblastos na borda e no leito da ferida, resultando em uma redução mais rápida do tamanho da ferida em comparação com aqueles que utilizam apenas tratamentos convencionais (BATIN JAN, 2014).

Uma revisão sistemática feita por Romary et al. (2022) mostrou quatro estudos que forneceram dados suficientes para avaliar o tempo para completar a cicatrização no tratamento de feridas utilizando água ozonizada. Todos os estudos foram ensaios controlados randomizados de humanos ou outros animais mamíferos que relataram sinais clínicos de cicatrização das feridas. As feridas tratadas com ozônio tópico apresentaram maior redução no tamanho da abertura do que feridas semelhantes tratadas nos grupos controle. Aqueles que foram tratados com água ozonizada também tiveram tempo mais curto para a cicatrização da ferida em aproximadamente uma semana. Nesse estudo concluíram que o ozônio tópico contribuiu para melhorar a cicatrização de feridas em todos os estudos, o que leva a considerar que a água ozonizada deve ser usada como recurso para o tratamento de feridas. Em uma revisão sistemática realizada em 2019 por Martínez-Sánchez, foram realizados os dados bibliográficos sobre o uso geral da água ozonizada na área médica e no suporte pré-clínico. As principais indicações da hidrozonioterapia envolvem o controle de infecções locais: ulcus cruris, úlceras de decúbito, micoses, infecções micóticas, herpes simplex e herpes zoster, queimaduras, queimaduras super infeccionadas, enxágue intra operatório, lesões e infecções oculares, cicatrizes cirúrgicas (cicatrização: primária ou secundária) e edemas de origem traumática ou bacteriana. Além disso, a água ozonizada também é aplicada devido aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, bem como suas propriedades ativadoras de tecidos em lesões agudas e crônicas com e sem infecção.

É válido salientar que pesquisadores têm mostrado interesse no uso da hidrozonioterapia na área médica. Além de suas propriedades antibacterianas, o ozônio tem sido apontado como uma opção viável para o tratamento de lesões cutâneas, uma vez que estimula a formação de novos vasos sanguíneos nas áreas afetadas. Além disso, o uso de água ozonizada pode diminuir

a vermelhidão local, acelerar a formação de tecido de granulação, reduzir o tempo de cicatrização e induzir a adaptação ao estresse oxidativo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A técnica que envolve o uso do ozônio como agente terapêutico medicinal chamada de ozonioterapia é uma técnica que vem ganhando importância na área médica, apesar de no Brasil ainda não ter sido reconhecida pelo conselho federal de medicina. Entretanto, não há dúvidas de que a substância tem uma notória aplicabilidade quando se trata de auxiliar no tratamento de diversas doenças e condições que afetam tanto seres humanos como animais.

A doença mão-pé-boca é uma infecção viral que atinge em sua maioria crianças até 10 anos de idade sendo que comumente aparece em crianças até 5 anos, apresentando sintomas que vão desde dores no corpo, febre e erupções cutâneas que se concentram nas mãos, nos pés e na boca dos pacientes, sendo que em alguns casos mais graves, pode se espalhar pelo corpo todo.

A hidrozonioterapia é uma variação de aplicabilidade da ozonioterapia na qual são realizados banhos na água ozonizada com o intuito de promover a aceleração da cicatrização das lesões e a recuperação celular do tecido epitelial.

Ainda não existem estudos específicos que mostrem que a hidrozonioterapia pode auxiliar os pacientes que estão acometidos pela doença mão-pé-boca, porém é válido reforçar que existem estudos aplicados em tratamentos de feridas com a água ozonizada que mostram resultados satisfatórios no que diz respeito à cicatrização. Portanto, é necessário que haja uma movimentação dos profissionais da área para que seja avaliado o uso da técnica em pacientes com erupções ativas da DMPB para que seja possível concluir que seu efeito é benéfico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTONIO, M. et al. Síndrome mão-pé-boca: relato de caso Hand, foto, and mouth disease: case report Síndrome mão-pé-boca: relato de caso Rev. Med. Res. [s.l: s.n.].
- BETINJANE, G. et al. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw Saudi Med J. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.smj.org.sa>.
- BOCCI, V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators of Inflammation, fev. 2004.
- BOCCI, V. The Potential Toxicity of Ozone: Side Effects and Contraindications of Ozone Therapy. Em: OZONE. [s.l.] Springer Netherlands, 2010. p. 75–84.
- BOCCI, V. A. Tropospheric Ozone Toxicity vs. Usefulness of Ozone Therapy. Archives of Medical Research, v. 38, n. 2, p. 265–267, fev. 2007.
- BOCCI, V.; VALACCHI, G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. Frontiers in Chemistry Frontiers Media SA, , 2015.
- OSWALDO DE OLIVEIRA JUNIOR, J. VELOSO LAGES, G. ARTIGO DE REVISÃO Ozonioterapia em lombociatalgia\* Ozone therapy for lumbosciatic pain. [s.l: s.n.].
- FATAHZADEH, M. Oral Manifestations of Viral Infections. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America W.B. Saunders, , 1 set. 2017.
- NAKAO et al. FACSETE-Faculdade Sete Lagoas DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA NA PRIMEIRA INFÂNCIA-RELATO DE CASO. [s.l: s.n.].
- MARTÍNEZ-SÁNCHEZ PHARM, G. Ozonated water, background, general use in medicine and preclinical support Ozone Therapy Global Journal. [s.l: s.n.].
- ROMARY, D. J. et al. Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and meta-analysis. International Wound Journal John Wiley and Sons Inc. 1 abr. 2022.
- VALACCHI, G.; BOCCI, V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. Mediators of Inflammation, v. 9, n. 6, p. 271–276, 2000.

**EFEITOS DA OZONIOTERAPIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN**  
**EFFECTS OF OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DOWN' SYNDROME**  
**EFFECTOS DE LA OZONOTERAPIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN**

Mauro Luis Melo Pinto  
maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luis Melo. **Efeitos da ozonioterapia em pacientes com Síndrome de Down**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 83 – 90, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

### RESUMO

O ozônio é um gás que foi descoberto em meados do século XIX. É uma molécula constituída por três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável. A ozonioterapia é uma técnica não invasiva que visa melhorar o aporte de oxigênio celular, proporcionando a diminuição do stress oxidativo das células. A Síndrome de Down (SD) é uma irregularidade cromossômica que está ligada a uma alteração no par de cromossomo 21. Portadores da síndrome são mais propensos a desenvolver patologias, como cardiopatia congênita, problemas de visão, problemas auditivos, problemas hematológicos e de pele. Sendo assim, esse trabalho teve como objetivo entender como a ozonioterapia pode auxiliar esses indivíduos proporcionando a eles uma maior qualidade de vida. A ozonioterapia pode atuar principalmente no controle do stress oxidativo e na modulação do sistema imune desses pacientes que possuem alta probabilidade de terem essas condições. Concluiu-se então que a ozonioterapia pode ser benéfica para esses indivíduos.

**Palavras-chave:** Ozonioterapia. Síndrome de Down. Tratamento.

### SUMMARY

Ozone is a gas that was discovered in the mid-19th century. It is a molecule consisting of three oxygen atoms in a dynamically unstable structure. Ozone therapy is a non-invasive technique that aims to improve cellular oxygen supply, reducing oxidative stress in cells. Down Syndrome (DS) is a chromosomal irregularity that is linked to a change in the pair of chromosome 21. Carriers of the syndrome are more likely to develop pathologies such as congenital heart disease, vision problems, hearing problems, hematological and skin problems. Therefore, this work aimed to understand how ozone therapy can help these individuals by providing them with a better quality of life. Ozone therapy can act mainly in the control of oxidative stress and in the modulation of the immune system of these patients who have a high probability of having these conditions. It was then concluded that ozone therapy can be beneficial for these individuals.

**Keywords:** Ozonotherapy. Down's syndrome. Treatment.

### RESUMEN

El ozono es un gas que se descubrió a mediados del siglo XIX. Es una molécula que consta de tres átomos de oxígeno en una estructura dinámicamente inestable. La ozonoterapia es una técnica no invasiva que tiene como objetivo mejorar el aporte de oxígeno celular, reduciendo el estrés oxidativo en las células. El Síndrome de Down (SD) es una irregularidad cromosómica que está ligada a un cambio en el par del cromosoma 21. Los portadores del síndrome son más propensos a desarrollar patologías como cardiopatías congénitas, problemas de visión, problemas de audición, problemas hematológicos y de la piel. Por lo tanto, este trabajo tuvo como objetivo comprender cómo la ozonoterapia puede ayudar a estos individuos brindándoles una mejor calidad de vida. La ozonoterapia puede actuar principalmente en el control del estrés oxidativo y en la modulación del sistema inmunológico de estos pacientes que tienen una alta probabilidad de padecer estas afecciones. Entonces se concluyó que la ozonoterapia puede ser beneficiosa para estas personas.

**Palabras clave:** Ozonoterapia. Síndrome de Down. Tratamiento.

## INTRODUÇÃO

O ozônio é um gás que foi descoberto em meados do século XIX. É uma molécula constituída por três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável. O gás é incolor, de odor acre e explosivo na forma líquida ou sólida. Sua meia-vida é de 40 minutos a 20°C e cerca de 140 minutos a 0°C. Na natureza é abundante apenas na estratosfera, onde suas concentrações atingem 16-20 mg/m<sup>3</sup>. Nessa camada, ele é produzido pela ação da radiação solar ultravioleta e, por sua vez, protege a Terra dessa radiação.

O ozônio medicinal é produzido exclusivamente a partir do oxigênio puro por meio de geradores industriais. Isso é devido ao fato de que se for utilizado o gás a partir do ar atmosférico, ocorre a contaminação por substâncias tóxicas. A ozonioterapia é uma técnica não invasiva e de baixo custo que tem como principal objetivo melhorar o aporte de oxigênio celular, promovendo a diminuição do stress oxidativo das células, reparando as condições reológicas do sangue do indivíduo e trazendo benefícios na modulação do sistema imune. É utilizada para o tratamento de diversas patologias e suas vias de aplicação podem ser sistêmicas e locais.

A Síndrome de Down (SD) é uma irregularidade cromossômica que está ligada a uma alteração no par de cromossomo 21. Indivíduos portadores da síndrome são mais propensos a desenvolver certas patologias, como cardiopatia congênita, problemas de visão, problemas auditivos, problemas hematológicos e de pele.

A ozonioterapia pode ser uma aliada no tratamento das condições adjacentes à Síndrome de Down, por este motivo essa pesquisa se propôs a entender como a técnica que utiliza o ozônio medicinal pode atuar nos pacientes portadores de SD.

## O OZÔNIO E OZONIOTERAPIA

A ozonioterapia tem sido utilizada e amplamente estudada durante décadas. Seus efeitos são comprovados, consistentes e geram poucos efeitos colaterais. O ozônio medicinal, usado para desinfetar e tratar doenças, existe há mais de 150 anos. Usado para tratar infecções, feridas e múltiplas doenças, a eficácia do ozônio tem sido documentada desde então. Além de seu uso medicinal, tem sido usado para desinfetar a água potável desde o século passado. A ozonioterapia vem sendo utilizada desde 1800 e em 1896 o cientista Nikola Tesla patenteou o primeiro gerador de ozônio nos EUA, formando mais tarde o "Tesla Ozone Company." Durante a primeira guerra mundial, médicos familiarizados com suas propriedades antibacterianas e com poucos recursos médicos disponíveis para eles aplicaram topicamente em feridas infectadas, acabaram descobrindo que o ozônio não somente curou a infecção, mas também apresentou propriedades hemodinâmicas e anti-inflamatórias. No final da década de 1980, surgiram relatos de que os médicos alemães estavam tratando com sucesso pacientes com HIV com a técnica da Auto-hemoterapia. O ozônio mostrou-se promissor em testes in vitro, porém infelizmente para pacientes com AIDS, a auto-hemoterapia provou ser um tratamento ineficaz in vivo (ELVIS e EKTA, 2011)

O ozônio (O<sub>3</sub>) é uma molécula inorgânica com propriedades alótropas composta por três átomos de oxigênio com estrutura cíclica isolados pela primeira vez em 1839 por Christian

Friedrich Schönbein. O  $O_3$  está presente na natureza na estratosfera, mas também pode ser produzido artificialmente, submetendo oxigênio diatômico ( $O_2$ ) a uma descarga elétrica de alta voltagem, chamada de efeito corona, o que resulta num gás incolor com um cheiro característico (BOCCI, 2012).

A introdução de geradores de ozônio específicos e certificados permitiram aos médicos criar uma mistura de  $O_2O_3$  com concentrações precisas para evitar a toxicidade induzida pelo estresse oxidativo excessivo relacionados à alta reatividade da substância. Atualmente, uma mistura medicinal composta de  $O_2$  e  $O_3$  é produzida por um gerador de  $O_2$  puro passando por um gradiente de alta voltagem, mas não pode ser armazenado devido à alta instabilidade do ozônio, cuja meia-vida é de 40 minutos a 20 °C (BOCCI, 2006).

Além disso, a concentração da mistura de gases medicinais deve ser composta de não menos que 95% de  $O_2$  e não mais que 5%  $O_3$ . Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na literatura científica sobre as propriedades bioquímicas da mistura de oxigênio e ozônio para compreender melhor os mecanismos básicos de ação subjacentes aos seus efeitos sistêmicos sobre o sangue e os tecidos do corpo humano. Vários artigos sugeriram características médicas relevantes do  $O_3$ , incluindo propriedades bactericidas e virucidas, modulação inflamatória e estimulação com múltiplas aplicações em diversas áreas médicas, incluindo cicatrização de feridas, distúrbios isquêmicos, infecções e condições inflamatórias crônicas (KADIR et al., 2020 e MARTINELLI et al., 2020).

A terapia com oxigênio-ozônio pode aumentar o fornecimento de oxigênio aos tecidos, induzindo a glicólise das hemácias. Além disso, pode ativar o ciclo de Krebs, que aumenta o ATP (adenosina trifosfato), diminui o NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo), contribui para a oxidação do citocromo C e previne a produção de radicais. Essa terapia medeia o equilíbrio do sistema imunológico com efeitos imunomoduladores com base no nível de resposta imune e condição de doenças que possam estar acometendo o paciente. Além disso, a terapia com oxigênio-ozônio pode desencadear a função do sistema imunológico como a produção de citocinas, aumenta o sistema antioxidante do corpo e melhora o tratamento de doenças. O ozônio regula positivamente as enzimas relacionadas, levando à redução de estresse oxidativo. A terapia com oxigênio-ozônio também provoca a produção de espécies reativas de oxigênio e fatores LOP (Produto de Ozonização Lipídica), que melhoram a dor. Também é responsável pelo aumento da oferta de oxigênio, regulando a expressão de citocinas, melhorando as vias glicolíticas (BOCCI, 2006 e CAGLAYAN e BAYER, 1994).

Apesar de a ozonioterapia ser uma técnica com poucos efeitos colaterais, uma série de efeitos nocivos são observados devido à reatividade do ozônio, isto é, oxidação, peroxidação ou geração de radicais livres que dão origem a uma série de reações, como peroxidação de lipídios levando a alterações na permeabilidade da membrana celular. A principal razão para isso acontecer, é a presença de ácidos graxos insaturados no fluido de revestimento do pulmão, o ozônio reage com ácidos graxos insaturados que resultam em seus produtos específicos, ou seja, LOP, que ativa as lipases desencadeando a liberação de mediadores endógenos da inflamação. A perda de grupos funcionais das enzimas leva a uma inativação desta. Essas reações resultam ainda em lesão celular ou eventual morte celular. Combinações de  $O_3$  e  $NO_2$  podem ter efeitos perigosos nos alvéolos pulmonares e agem de forma aditiva ou sinérgica. Por isso é de extrema importância que seja obedecido os protocolos sugeridos para o tratamento de determinada doença, além de o procedimento ser realizado por profissionais habilitados para

exercer a técnica, dessa forma garantindo a segurança do paciente e do profissional que a aplica. (ELVIS e EKTA, 2011)

### Vias de aplicação

A via de aplicação sistêmica proporciona ao paciente que recebe a técnica a modulação do sistema imune, aumentando a produção de antioxidantes endógenos celulares e liberando substâncias que carregam informação importante ao sistema imune, assim dando suporte para controlar o estresse oxidativo (BOCCI, 2006).

A pré-condição oxidativa proporcionada pelo ozônio em doses baixas acarreta o aumento e conservação dos sistemas endógenos antioxidantes, regularizando a concentração de óxido nítrico e preservando o balanço redox. O ozônio é capaz de diminuir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, incrementando a produção de citocinas anti-inflamatórias e quimiocinas anabólicas. As citocinas inflamatórias também aumentam a produção de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio) que ativa a via NF-K $\beta$  desintegrando a matriz da cartilagem e apoptose, reduz a via NF-K $\beta$  e aumenta a via Nrf2 que está inserida na produção de elementos de resposta antioxidante (ERAs), como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e hemoxigenase-1 (HO-1). Esse processo pode dar origem a um círculo vicioso que promove o processo inflamatório crônico. A inibição do ozônio na ativação do NF-K $\beta$  diminui a degradação da matriz da cartilagem e a iniciação da via apoptótica, promovendo a sobrevivência celular (HUTH et al., 2007).

As vias de aplicação que atuam de maneira sistêmica mais comuns são a Auto-hemoterapia na qual o sangue do paciente é misturado com ozônio e é feita a reaplicação por infusão intravenosa. Essa forma de aplicação ativa o metabolismo celular trazendo efeitos imunomoduladores e anti oxidantes. A outra forma mais comum é a insuflação retal, na qual o gás se dissolve rapidamente no conteúdo luminal do intestino, onde proteínas presentes na mucosa e produtos secretores reagem com o ozônio produzindo espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos de peroxidação lipídica (LOP). Essa técnica é considerada não invasiva podendo ser utilizada com caráter de baixo risco em crianças, adultos e idosos. (DECLARAÇÃO DE MADRID, 2020)

Já as vias de aplicação tópicas mais comuns são as que fazem uso do óleo ozonizado que pode ser um azeite de oliva ou óleo de girassol. Além disso, existe a aplicação da técnica chamada de *baggin* do inglês que significa envolver em uma bolsa, ou seja, para aplicação do ozônio gasoso, essa é a técnica mais recomendada e é utilizada principalmente para tratar feridas e úlceras nos membros superiores e inferiores por sua facilidade de acoplamento (DECLARAÇÃO DE MADRID, 2020)

### SÍNDROME DE DOWN

Em 1866 em Londres, o médico pediatra John Langdon Down descreveu a condição que hoje é conhecida por Síndrome de Down. Essa nomenclatura foi reconhecida pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 1965, após a descoberta da causa genética por Jérôme Lejeune em 1959, dando espaço para contribuições científicas acerca da doença. De acordo com a OMS, a proporção de crianças nascidas com a Síndrome é de 1:1000 nascidos vivos. Há uma relação com o aumento da idade materna, sendo que as chances aumentam se a mulher

tiver mais de 35 anos, ainda existindo relação com a existência ou não de filhos anteriores com SD. (SILVA e DESSEN, 2002) (MARTINHO, 2011).

A Síndrome de Down é entendida como uma irregularidade cromossômica que causa uma alteração no par de cromossomo 21, dividida em três tipos: trissomia simples, mosaico e translocação, onde cada tipo exibe características próprias, porém, em graus distintos que ocorre no indivíduo com SD. (SGARIBOLDI, 2013).

A Trissomia simples ocorre na ausência da separação cromossômica, geralmente de origem meiótica, e é responsável por 95% dos casos, de ocorrência casual e difere-se pela presença de um cromossomo extra no par 21. A falha meiótica é responsável pela trissomia e usualmente acontece enquanto ocorre a divisão celular da mãe, por volta de 90%, sendo que na maioria das vezes ocorre na primeira divisão meiótica e em aproximadamente 10% dos casos acontecem na divisão celular paterna, usualmente na segunda divisão meiótica (SGARIBOLDI, 2013).

Sendo assim, as mulheres que se encaixam numa faixa etária avançada proporcionam um risco maior de terem filhos com SD, pois o envelhecimento dos ovócitos pode ocasionar a ruptura das fibras cromossômicas ou a destruição do centrômero, porém, as pesquisas revelam que a idade paterna avançada também pode ser um fator contribuinte para a SD (VILELA et al., 2018).

Os indivíduos que possuem SD têm maiores chances de desenvolver malformações congênitas, sendo que a cardíaca é a mais comum e importante, no que diz respeito aos prognósticos e à qualidade de vida. As cardiopatias congênitas (CPC) correspondem às malformações neonatais com maior ocorrência, incidente em cerca de 50% da população com SD e são a principal causa de morte nos primeiros anos de vida (GOUVEIA, 2016).

Outro ponto importante é a fraqueza muscular que está presente nos indivíduos com DS destacando-se os músculos responsáveis pela marcha, o que acarreta a perda de velocidade, a amplitude de movimento, queda passiva do pé, dificuldade na fase de marcha, no balanço inicial e inclinação do tronco durante a deambulação, destacando-se também o déficit de equilíbrio estático, dinâmico e proprioceptivo, o que contribui de maneira negativa para a troca de passos, dificultando a criança a posicionar o joelho, quadril e tornozelo (BORSSATTI; ANJOS; RIBAS, 2013).

É importante entender que essas crianças irão apresentar alterações no tamanho das mãos e dos dedos, e desenvolveram algumas características clínicas, como a hipotonia, a frouxidão ligamentar e as suas disfunções nervosas centrais, o que pode implicar dificuldade nas habilidades motoras finas, no movimento de pinça, no desenvolvimento da escrita e na definição da dominância manual, o que interfere na coordenação motora grossa e fina e destreza, causando severo impacto no desenvolvimento de suas conquistas (SOUZA et al., 2012)

Os indivíduos com SD ainda podem apresentar diversas condições médicas associadas à Síndrome. Entre estas condições é pertinente os problemas de visão e de audição, a apneia do sono com obstrução e as cardiopatias congênitas. As principais condições são: problemas de visão, problemas de audição, cataratas, ametropia, apneia do sono, otite, cardiopatia congênita, hipodontia, atresias gastrointestinais, doenças relacionadas à tireoide, convulsões, problemas hematológicos, doença celíaca e instabilidade atlantoaxial. Ainda, segundo a Secretaria da Saúde indivíduos com Síndrome de Down são mais propensos a terem certas alterações

dermatológicas como a língua fissurada, lentigos (manchas na pele), alopecia areata (que provoca queda de cabelo), dermatite seborreica e vitiligo (perda de pigmentação da pele).

## OZONIOTERAPIA E SÍNDROME DE DOWN

A Síndrome de Down não é uma doença passível de tratamento, pois é uma condição genética, porém, é possível fornecer melhor qualidade de vida para os portadores por meio do tratamento das condições adjacentes à síndrome, dessa forma fazendo com que esses indivíduos usufruam de bem-estar e conforto. A ozonioterapia pode ser uma aliada nesse processo, pois é possível com a técnica tratar diversos aspectos que envolvem a SD.

Em entrevista para a o canal T21em 2018, o Dr. Arnaldo de Souza, então Diretor e Presidente da ABOZ (Associação Brasileira de Ozonioterapia) falou sobre a importância do tratamento com ozônio medicinal em pacientes com Síndrome de Down. Em suas palavras “O portador da trissomia 21, tem uma característica que encaixa muito bem na potencialidade terapêutica do ozônio, que é o fato de serem pessoas com alto grau de stress oxidativo.” Ainda segundo o médico:

O stress oxidativo é a presença excessiva de radicais livres dentro do organismo. E esses radicais livres inflamam, envelhecem e aumentam a degeneração dos tecidos, trazendo uma desordem bioquímica que cria problemas funcionais para todas as pessoas que tenham esse sistema antioxidante, que tenham esse stress oxidativo aumentado. (SOUZA, 2018)

Sendo assim, a ozonioterapia atuaria diretamente na redução do stress oxidativo desses pacientes. Seguindo a fala de Souza (2018), pode-se afirmar que o ozônio pode auxiliar no combate ao stress oxidativo eliminando os radicais livres e não dando condições para a manifestação de infecções e inflamações crônicas, melhorando a oxigenação dos tecidos. Então a terapia pode contribuir com a melhora geral da saúde dos portadores da trissomia 21. A ABOZ ainda desenvolve o protocolo que será utilizado nesses pacientes, sendo que atualmente a instituição possui o protocolo Nocaute que é utilizado em pacientes que estão no espectro autista.

Ainda não existem estudos clínicos com população portadora de SD que comprovam a eficácia da ozonioterapia, porém existem inúmeros estudos que trazem o uso do ozônio medicinal como agente terapêutico para o tratamento de doenças que acometem esses indivíduos com maior frequência.

De acordo com Di Paolo, Bocci e Gaggiotti (2004), a auto-hemoterapia é indicada para os seguintes distúrbios: vasculopatia periférica, doença de Burger, vasculopatia aterosclerótica, vasculopatia diabética, cardiopatias isquêmicas crônicas, isquemia cerebral aguda, infecções virais crônicas, hepatite, herpes I e II, herpes Zoster, infecções bacterianas e fúngicas crônicas, doenças oculares degenerativas, patologia ortopédica, osteoartrite e algias. Segundo os autores, também foi observado um aumento na atividade das defesas antioxidantes.

Esse tipo de aplicação traria vários benefícios aos portadores de SD, já que várias dessas condições afetam esses indivíduos.

De acordo com Luis et al. (2021) o excesso na produção de radicais livres produz um desequilíbrio entre os agentes pró-oxidantes e os antioxidantes em favor dos primeiros, que causa perda de sinalização de controle redox e danos às biomoléculas como proteínas, lipídios

e DNA. Quando a homeostase é alterada no metabolismo redox das células que participam da resposta imune, elas geralmente evoluem para uma situação de estresse oxidativo que facilita a disfunção e morte celular. Dessa forma, esses autores em um estudo clínico observaram o efeito do ozônio medicinal em pacientes com disfunção imunológica. A via de aplicação utilizada pelos pesquisadores foi a insuflação retal, e estes perceberam que com a aplicação da ozonioterapia, foram alcançados efeitos benéficos no equilíbrio de redução da oxidação.

Masan et al. (2021) trazem que os efeitos benéficos da ozonioterapia consistem principalmente na promoção da circulação sanguínea, isquemia periférica e central, efeito imunomodulador, aumento de energia, propriedades regenerativas, reparadoras e correção do estresse oxidativo crônico. A ozonioterapia traz o aumento da busca por novas estratégias neuroprotetoras que podem representar alvos terapêuticos para minimizar os efeitos do estresse oxidativo. Segundo os autores, estudos clínicos sobre a ozonioterapia têm se mostrado eficientes no tratamento de distúrbios neurológicos degenerativos, esclerose múltipla, cardiovasculares, vasculares periféricos, ortopédicos, gastrointestinais, fibromialgia, doenças de pele/cicatrização de feridas, diabetes/úlceras, doenças infecciosas e doenças pulmonares, incluindo a doença pandêmica causada pelo coronavírus COVID-19.

Ou seja, os portadores de SD podem se beneficiar da técnica, pois é comum que estes sejam afetados por cardiopatias, doenças ortopédicas, doenças de pele e por serem pertencentes ao grupo de risco do contágio da COVID-19, estes podem se beneficiar dos tratamentos por via sistêmica, além do uso tópico do óleo ozonizado para minimizar os efeitos das doenças de pele que ocorrem com frequência em indivíduos com Síndrome de Down.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ozonioterapia é uma técnica minimamente invasiva que traz inúmeros benefícios ao organismo dos indivíduos que fazem uso dela. O ozônio medicinal tem se mostrado um agente importante no combate a doenças diversas e por isso esta pesquisa trouxe a premissa relevante de como a técnica pode auxiliar os indivíduos portadores da Síndrome de Down. Em pesquisa realizada nas bases de dados pertencentes à saúde não foi encontrado nenhum estudo clínico que tivessem como população pacientes com essa condição, porém, o que se pode concluir é que devido ao fato da atuação do ozônio quando em contato com os fluidos orgânicos presentes no organismo ser responsável pelo equilíbrio redox, pela modulação do sistema imune e pela ação antioxidante e bactericida, a ozonioterapia pode ser uma importante aliada no tratamento das condições que são comumente encontradas em pacientes com a síndrome. É necessário que no futuro haja a prática de estudos clínicos randomizados para a comprovação da eficácia da técnica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A. R. As contribuições da fisioterapia na síndrome de Down em crianças: uma revisão integrativa. Monografia. UNIAGES, Pariparanga. 2021.
- BOCCI, Velio Alvaro. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Archives of medical research, v. 37, n. 4, p. 425-435, 2006.
- BOCCI, Velio. How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects. Free Radical Research, v. 46, n. 9, p. 1068-1075, 2012.
- BORSSATTI, Francieli; ANJOS, Francine Batista dos; RIBAS, Danieli Isabel Romanovitch. Efeitos dos exercícios de força muscular na marcha de indivíduos portadores de Síndrome de Down. Fisioterapia em Movimento, v. 26, p. 329-335, 2013.
- CAGLAYAN, Serdar; BAYER, Rainer. Effects of oxidative stress on erythrocyte deformability and fragility. In: Quantification and Localization Using Diffuse Photons in a Highly Scattering Medium. SPIE, 1994. p. 190-197.
- COELHO, Charlotte. A síndrome de Down. Psicologia. pt, p. 1-14, 2016.
- DECLARAÇÃO DE MADRI. Abordagem terapêutica para a utilização de Ozônio. International scientific Committee of Ozonotherapy, 2020. Disponível em <<http://www.isco3.org>> Acesso em 5 dez. 2022.
- DI PAOLO, N.; BOCCI, V.; GAGGIOTTI, E. Ozone therapy. The International journal of artificial organs, v. 27, n. 3, p. 168-175, 2004.
- ELVIS, A. M.; EKTA, J. S. Ozone therapy: A clinical review. Journal of natural science, biology, and medicine, v. 2, n. 1, p. 66, 2011.
- GOUVEIA, Cristina Marisa Carvalho. Cardiopatia congênita na síndrome de Down: artigo de revisão. 2016. Tese de Doutorado.
- HUTH, K. C. et al. Effect of aqueous ozone on the NF-κB system. Journal of dental research, v. 86, n. 5, p. 451-456, 2007.
- KADIR, Kasmawati et al. Ozone therapy on reduction of bacterial colonies and acceleration of diabetic foot ulcer healing. Home Healthcare Now, v. 38, n. 4, p. 215-220, 2020.
- LUIS, Jacqueline Díaz et al. Protective effect of rectal ozone therapy against oxidative stress in immunoglobulin A deficiency. Journal of Ozone Therapy, v. 5, n. 6, p. 34-47.
- MARTINHO, Liliana Sofia Tavares et al. Comunicação e linguagem na Síndrome de Down. 2011. Dissertação de Mestrado.
- MASAN, Jan; SRAMKA, Miron; RABAROVA, Daria. The possibilities of using the effects of ozone therapy in neurology. Neuroendocrinol. Lett, v. 42, p. 13-21, 2021.
- MARTINELLI, M. et al. The use of oxygen ozone therapy in the treatment of cervicobrachial pain: case series study. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, v. 34, n. 4 Suppl. 1, p. 47-55, 2020.
- SAÚDE Secretaria da. Síndrome de Down. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Sindrome-de-Down#:~:text=Pessoas%20com%20s%C3%ADndrome%20de%20Down%20s%C3%A3o%20mais%20suscet%C3%ADveis%20a%20certas,perda%20de%20pigmenta%C3%A7%C3%A3o%20da%20pele>). Acesso em: 7 dez. 2022.
- SGARIBOLDI, Dayla et al. Programa de Fisioterapia Respiratória para indivíduos com Síndrome de Down. Revista Neurociências, v. 21, n. 4, p. 525-530, 2013.
- SIRE, Alessandro et al. Oxygen–Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. Biomolecules, v. 11, n. 3, p. 356, 2021.
- SOUZA A. In: Entrevista para o canal T-21. São Paulo: [s. n.], 2018. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/noticias/entrevista-para-o-canal-t-21/94/>. Acesso em: 7 dez. 2022.
- SOUZA, Aline et al. Síndrome de Down: correlação entre o desempenho funcional com a força de preensão palmar e a destreza manual. Fisioterapia Brasil, v. 13, n. 3, p. 211-215, 2012.
- TAHMASEBI, Safa et al. The effects of oxygen–ozone therapy on regulatory T-cell responses in multiple sclerosis patients. Cell biology international, v. 45, n. 7, p. 1498-1509, 2021.
- VILELA, Jayne Mayse Viana et al. Características bucais e atuação do cirurgião-dentista no atendimento de pacientes portadores de Síndrome de Down. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO, v. 4, n. 1, p. 89-89, 2018.

**ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DA GLABELA**  
**ALTERNATIVES FOR TREATMENT OF GLABELLA**  
**ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE GLABELA**

Daiane Schmitt Dutra

daianesdutra@gmail.com

DUTRA, Daiane Schmitt. **Alternativas para tratamento da glabela**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 91 – 100, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

**RESUMO**

O ácido hialurônico é uma substância que tem sido muito usada como preenchedor. Apesar da segurança e eficácia do seu uso, algumas intercorrências podem ocorrer principalmente em algumas regiões específicas da face. A glabela é uma área da face responsável por expressar sentimentos como raiva e desaprovação, dificuldades de visão e principalmente demonstrar sinais de envelhecimento. Uma das principais procuras de tratamento está relacionada a essa região facial, pois em alguns casos somente a aplicação de toxina botulínica não é suficiente. Contudo é uma região com maior risco de complicações que podem acarretar desde uma isquemia por compressão até casos mais graves como a perda da visão. O presente estudo tem como objetivo relatar as possíveis complicações após o preenchimento de regiões de risco como a glabela e alternativas de tratamento. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos publicados no SciELO, PubMed e no buscador Google Acadêmico. Através desta pesquisa foi possível verificar os sinais e sintomas das intercorrências com preenchedores e alternativas para tratamento da glabela. O conhecimento da anatomia facial é de extrema importância para evitar complicações e obter sucesso nos procedimentos.

**Palavras-chave:** Glabela. Preenchimento. Ácido hialurônico.

**SUMMARY**

Hyaluronic acid is a substance that has been widely used as a filler. Despite the safety and effectiveness of its use, some complications can occur mainly in some specific regions of the face. The glabella is an area of the face responsible for expressing feelings such as anger and disapproval, vision difficulties and especially showing signs of aging. One of the main demands for treatment is related to this facial region, because in some cases only the application of botulinum toxin is not enough. However, it is a region with a higher risk of complications that can range from ischemia due to compression to more serious cases such as loss of vision. The present study aims to report the possible complications after filling risk regions such as the glabella and treatment alternatives. This is a bibliographic review based on scientific articles published in SciELO, PubMed and Google Scholar Search engine. Through this research, it was possible to verify the signs and symptoms of interurrences with fillers and alternatives for the treatment of the glabella. Knowledge of facial anatomy is extremely important to avoid complications and obtain success in the procedures.

**Keywords:** Glabella. Filler. Hyaluronic acid.

**RESUMEN**

El ácido hialurónico es una sustancia que se ha utilizado mucho como relleno. A pesar de la seguridad y eficacia de su uso, algunas complicaciones pueden ocurrir principalmente en algunas regiones específicas del rostro. La glabela es una zona del rostro encargada de expresar sentimientos como enfado y desaprobatión, dificultades de visión y principalmente mostrar signos de envejecimiento. Una de las principales demandas de tratamiento está relacionada con esta región facial, ya que en algunos casos solo la aplicación de toxina botulínica no es suficiente. Sin embargo, es una región con mayor riesgo de complicaciones que pueden ir desde isquemia por compresión hasta casos más graves como la pérdida de visión. El presente estudio tiene como objetivo informar posibles complicaciones luego del llenado de regiones de riesgo como la glabela y alternativas de tratamiento. Se trata de una revisión bibliográfica basada en artículos científicos publicados en SciELO, PubMed y el buscador Google Scholar. A través de esta investigación se pudo verificar los signos y síntomas de complicaciones con rellenos y alternativas de tratamiento de la glabela. El conocimiento de la anatomía facial es sumamente importante para evitar complicaciones y lograr procedimientos exitosos.

**Palabras clave:** Glabela. Llenar. Ácido hialurónico.

## INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um biopolímero formado por células do nosso organismo, constituído por dois açúcares, o ácido glucurônico e a N-acetilglicosamina, responsável pela hidratação, sustentação e elasticidade da nossa pele é altamente solúvel em água. Possui a capacidade de reter em torno de mil vezes o seu peso em água (BERNARDES et al., 2018; MONTEIRO, 2011). É o glicosaminoglicano mais abundante na derme e o único que não possui limitação apenas a tecido animal, podendo ser encontrado inclusive em cápsulas de algumas bactérias (AGOSTINI; SILVA, 2010).

Os AHs mais utilizados atualmente são provenientes de culturas bacterianas como *Streptococcus*, que possuem uma concentração elevada de AH e baixo custo. A cepa *S. zooepidemicus* é o mais empregado (GARBUGIO; FERRARI, 2010) sendo capaz de produzir em torno de 7g/l de AH (SILVA; CARVALHO, 2018).

Com o processo de envelhecimento, a quantidade de ácido hialurônico presente em nossos tecidos decresce trazendo consequências como o ressecamento da pele e surgimento de rítides e sulcos devido a depressões na derme e perda de volume. O preenchimento da região facial teve seu início com outros materiais como gorduras autólogas, silicones, polimetilmetacrilato (PMMA), ácido poli-l-láctico (PLLA) e hidroxiapatita de cálcio (CaHa), que geraram algumas complicações graves sem a capacidade de reversão. O AH surgiu como um material biocompatível seguro e eficaz muito usado atualmente (BERNARDES et al., 2018; MONTEIRO, 2011) com baixas taxas de complicações (LEE et al., 2020).

O gel de AH utilizado como preenchedor é similar ao encontrado na nossa pele. Nosso AH natural dispõe de uma vida curta, de menos de 3 dias. Por este motivo, o aumento do seu peso molecular e processo de reticulação estabiliza o mesmo a fim de elevar sua durabilidade (MAIO, 2015; VASCONCELLOS et al., 2020) que pode ser de 6 a 18 meses (VASCONCELOS et al., 2020). É metabolizado no fígado resultando em água e CO<sup>2</sup> (AGOSTINI; SILVA, 2010).

A glabella é um termo derivado do latim *glabella* que significa “sem pelo”. Está localizada entre as sobrancelhas, na eminência medial na porção vertical do osso frontal. Região de grande procura por procedimentos estéticos, principalmente da toxina botulínica, pois as rugas dessa área demonstram envelhecimento, expressões de preocupação e são formadas quando temos dificuldade visual. Os músculos envolvidos na formação de rugas na glabella são os corrugadores, o prócer e os orbiculares dos olhos. Como em alguns casos a toxina não é suficiente, os preenchimentos têm sido relatados na literatura, porém trazendo consequências como casos de perda de visão parcial ou total que muitas vezes são irreversíveis (MCCLEVE; GOLDSTEIN, 1995).

A perda de volume glabellar causa uma concavidade que acentua as rítides na região e pode ainda agravar provocando ptose da região medial das sobrancelhas. O preenchedor seria utilizado para repor volume, e na área da glabella pode ser realizado profundamente na linha média com agulha 27G no plano supra periósteo, o que evita a migração do produto para as laterais do nariz. Além disso, sempre realize a aspiração antes de injetar. Pode ser usada também a cânula 25G ou 27G no sentido craniocaudal aplicando AH de maior coesividade e média reticulação. O volume máximo que deve ser aplicado fica entre 0,4 e 0,6 mL podendo durar de 10 a 18 meses (DE ALMEIDA; SAMPAIO, 2016).

## COMPLICAÇÕES

Os vasos da face possuem o diâmetro reduzido conforme se superficializam. As complicações costumam ser raras, porém quando ocorrem podem resultar em casos graves, como oclusão arterial que gera necrose isquêmica local ou à distância que pode evoluir para cicatrizes e desfiguração. O preenchimento ainda pode migrar da região periorbital para a artéria oftálmica através do vaso e causar cegueira e até mesmo um acidente vascular cerebral (JUNG, et al., 2014).

As complicações podem ser causadas pela aplicação profunda em vasos importantes como a artéria facial e a angular. O nariz, a glabella e o sulco nasolabial são consideradas as regiões de maior risco pela abundância em anastomoses junto à artéria carótida interna (PARK et al., 2012). Altas quantidades de preenchedor na mesma área aumentam as chances de oclusão arterial, sobretudo se aplicar uma pressão muito alta na injeção. Agulhas de menor calibre tendem a ultrapassar com maior facilidade o lúmen de uma artéria. A aspiração com agulhas mais finas pode não ser fidedigna quando já houve a formação de uma cicatriz de procedimentos anteriores por alterar o padrão da vascularização local (JUNG et al., 2014; PARK et al., 2012).

Os ramos da artéria supraorbital e supratrocLEAR da artéria e veia oftálmica e pequenos ramos vertem na região superior da face, região frontal, temporal e periorbitária superior. Estes ramos tem sua origem no forame da borda orbital profunda e se dividem em ramos que se superficializam, portando os vasos da região frontal são encontrados em diversos planos de injeção (PARK et al., 2012). Quando um preenchedor atinge uma dessas artérias, o produto pode se mover até a origem da artéria retiniana central e pode bloquear a distribuição de sangue para a retina, provocando cegueira ou deficiência visual (FUNT; PAVICIC, 2013).

As complicações decorrentes da aplicação de ácido hialurônico podem ser alérgicas, infecciosas, inflamatórias (nódulos) e intravasculares. Cuidados na seleção do paciente, na escolha do produto com a devida reticulação para a área a ser tratada, assepsia correta e conhecimento amplo da anatomia da face são de extrema importância para evitar qualquer tipo de complicação com o uso do gel (FERREIRA et al., 2022).

O produto escolhido deve ser biologicamente compatível, ser hipoalergênico, livre de substâncias carcinogênicas, ser facilmente aplicado, possuir baixa imunogenicidade, não ser transportado através de fagocitose, ter procedência e ser viável ao paciente (FERREIRA; CAPOBIANCO, 2016).

## GLABELA E OUTRAS ÁREAS

Quando a injeção de ácido hialurônico atinge um vaso sanguíneo pode levar a uma oclusão vascular e evoluir para uma necrose cutânea, cicatrizes ou até mesmo casos de cegueira e acidente vascular cerebral (MATTOS, 2022). As principais regiões de risco observadas são a glabella, a região periorbitária, nasolabial (FERREIRA, 2022; MATTOS, 2022), a testa, região nasal e têmporas por possuírem comunicação diretamente com a artéria oftálmica (FERREIRA, 2022) e irrigação dos ramos internos da artéria carótida (BRAVO et al., 2015; ALMEIDA et al., 2017). Para reversão a hialuronidase deve ser aplicada dentro de 4h. O conhecimento da anatomia da região da face é essencial para a segurança do procedimento e para evitar uma possível complicação (MATTOS, 2022).

As áreas de maior risco para oclusão arterial de acordo com a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA são as áreas ao redor das sobrancelhas e do nariz, como a glabella, dentro e ao redor do nariz, testa e ao redor dos olhos (periorbital) (LAZZERI et al., 2012). As regiões da face com maior incidência de complicações são a glabella (39%), a região nasal (26%), o sulco nasolabial (13%) e a região frontal (12%) (BELEZNAY et al., 2015; SABAN et al., 2012). O preenchimento com ácido hialurônico compreende 24% dos casos e a gordura autóloga 48%. A perda da visão que dificilmente é revertida e dor são os sintomas mais comuns. Outros sintomas como complicações no sistema nervoso central aparecem em 24% dos casos (SABAN et al., 2012).

De acordo com um estudo de The Korean Retina Society, após aplicação de ácido hialurônico nas regiões da glabella, sulcos nasolabiais e nariz (rinomodelação), 22 dos pacientes que apresentaram complicações, 5 manifestaram oclusões difusas e 7 oclusões localizadas. Em 43% dos pacientes ocorreu cegueira a longo prazo, 1 paciente apresentou lesão cerebral e 5 pacientes tiveram edema da córnea (PARK et al., 2014).

Uma revisão de literatura a respeito das complicações visuais após preenchimentos faciais realizada por Belezny et al. (2019) utilizou publicações compreendidas entre 2015 e 2018. Dos 48 casos encontrados, os locais de maior prevalência foram 56,3% na região nasal, 27,1% na glabella, 18,8% na frente e 14,6% no sulco nasolabial. A substância utilizada em 81,3% dos casos foi o ácido hialurônico. Apenas 10 casos (20,8%) recuperaram completamente o dano na visão enquanto 8 (16,7%) obtiveram uma recuperação parcial da visão.

A literatura relata que 56% da ocorrência de necrose após aplicações de colágeno bovino aconteceram na região da glabella (GLAICH; COHEN; GOLDBERG, 2006)

A rinomodelação e o preenchimento da região da glabella são os procedimentos de maior risco na harmonização facial pela vascularização dessas regiões bem como a quantidade de preenchedor necessário na área (CROCCO et al., 2012). A glabella tem forma um plexo arterial com as artérias angular, supraorbital e supratroclear gerando um alto risco de comprometer a vascularização (WOLLINA; GOLDMAN, 2020).

A região da glabella possui poucos e pequenos vasos o que torna sua circulação e vascularização pobres (HANKE et al., 1991). O pouco suprimento sanguíneo dessa área é proveniente de ramos de artérias internas e externas e possuem conexão com o sistema vascular ocular. Não deve ser injetado grandes volumes de preenchedor nessa região e agulhas de pequenos diâmetros e cortantes têm maior incidência de romper ou penetrar um vaso em comparação a cânulas. O material a ser escolhido como preenchedor é muito importante, visto que os materiais permanentes não podem ser dissolvidos e revertidos, com maiores chances de obstrução (DELORENZI, 2014b).

A gordura é o tipo de preenchimento que mais gera casos de cegueira. Porém o colágeno, a CaHa e o AH também apresentam relatos (SORENSEN; URMAN, 2015).

## SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas de uma possível oclusão vascular iniciam por um branqueamento da pele durante a injeção podendo estar associado ou não à dor, por alguns preenchedores possuírem lidocaína na sua composição. Após esse branqueamento podem surgir características de livedo evoluindo para uma coloração azul ou arroxeadada. Se a oclusão ocorrer na região da artéria da retina, pode apresentar dor ocular, alterações da visão e até mesmo cegueira, podendo atingir um ou os dois olhos. A reversão de cegueira após preenchimento apresenta uma limitada taxa de sucesso. Uma das alternativas imediatas de manejo em casos de oclusão é o uso de calor e massagem na região para aumentar o aporte sanguíneo. A aplicação da enzima hialuronidase dentro de quatro horas, tanto no vaso afetado quanto ao redor, é um procedimento fundamental para reverter uma necrose (SYKES, et al., 2012).

O branqueamento transitório costuma durar segundos, posteriormente surge o livedo ou a hiperemia reativa que levam minutos até o aparecimento de uma descoloração preta-azulada que perdura de 10 minutos a horas. Em algumas horas ou dias podem surgir bolhas que antecedem a necrose e ulceração em dias a semanas (DELORENZI, 2014a). Durante o procedimento há alguns sinais e sintomas que caso ocorram, deve ser interrompido o preenchimento. Dor e alterações de cor como branqueamento da pele, livedo, coloração azulada ou acinzentada. Realizar um teste de compressão digital para verificar o retorno do sangue que deve acontecer de um a dois segundos. Quando for mais lento, pode ser sinal de uma insuficiência arterial (DELORENZI, 2014a).

Os eventos adversos do AH podem ser imediatos (em até 24 horas), de início precoce (de 24 horas até 30 dias) ou de início tardio (após 30 dias) (ALMEIDA et al., 2017). Os efeitos imediatos são eritema e edema e costumam ser de curta duração podendo ser observados na maioria dos casos (CROCCO et al., 2012). Equimose e hematomas acontecem quando pequenos vasos são perfurados ou quando ocorre uma compressão e ruptura secundária de algum vaso. Levam em torno de 5 a 10 dias para dissipar (CROCCO et al., 2012).

Quando ocorre uma compressão local ou embolização vascular pelo acometimento de uma artéria acidentalmente, pode gerar uma necrose (CROCCO et al., 2012). A interrupção do suprimento vascular local gera uma morte celular devido à hipóxia levando à morte do tecido (BRAVO et al., 2015). Os primeiros sinais de uma necrose são dor aguda imediatamente após aplicação, isquemia e posterior coloração cinza ou azulada. Úlceras surgem e posteriormente a necrose local. As artérias angular e supratroclear são as mais acometidas por necrose (CROCCO et al., 2012). A glabella é considerada o local de maior risco para necrose, pela compressão da região ou preenchimento intra-arterial na artéria supratroclear e respectivos ramos (SANTONI, 2018).

Podem ocorrer infecções com surgimento de eritemas, endurecimento, sensibilidade e prurido. Nódulos, febre e calafrios também podem surgir e em casos de abscessos, devem ser drenados (PARADA et al., 2016). Os nódulos aparecem a curto e médio prazos iniciando com pápulas que podem apresentar coloração esbranquiçada. A formação deles pode ocorrer pela técnica incorreta ou superficial do ácido hialurônico. A maioria dos relatos de infecções pós preenchimentos é decorrente de assepsia da pele de maneira insuficiente ou incorreta. (CROCCO et al., 2012). A forma correta de assepsia inclui o uso de solução de clorexidina a

2% ou 4% ou álcool 70%. Posteriormente, o uso de maquiagem deve ser evitado para não contaminar a área de tratamento (BAILEY et al., 2011).

Como evento tardio podemos observar os granulomas que são nódulos palpáveis e indolores que podem surgir até 2 anos após aplicação do AH (CROCCO et al., 2012). Quando nosso sistema imune não consegue fagocitar um corpo estranho, sua migração não ocorre e se forma um granuloma devido à fibrose (BALIBAR; BASED, 2016). Como tratamento pode ser aplicada hialuronidase, corticóides injetáveis ou até mesmo remoção cirúrgica em casos mais severos (CROCCO et al., 2012).

Podem acontecer reações alérgicas em até 7 dias após o procedimento (CROCCO et al., 2012) e caso seja uma reação mais grave com possível anafilaxia, é recomendado encaminhar o paciente à emergência (ALMEIDA et al., 2017).

Outro efeito tardio é o aparecimento de cicatrizes hipertróficas nas regiões de perfuração da agulha, geralmente em pacientes com tendência a quelóide (CROCCO et al., 2012).

A oclusão vascular pode ser localizada ocasionando necrose da pele ou pode ser distante, resultando em perda da visão ou isquemia cerebral (CARLE et al., 2015). A oclusão arterial pode evoluir para eritema reticulado, púrpura, surgimento de úlceras e cicatrizes (GILBERT et al, 2012) e causa a maioria eventos de necrose por isquemia (RABELO et al., 2021).

O maior receio dos profissionais injetores é a cegueira, que pode ser ocasionada principalmente pela pressão demasiada nos ramos da artéria carótida externa, que são as artérias nasais supratroclear, supraorbital, angular e dorsal, por meio retrógrado do fluxo arterial para a artéria oftálmica (CARLE et al., 2015). A embolização da artéria central da retina pode decorrer da pressão ao introduzir o produto que desvia o material quando excede a pressão arterial e chega nas artérias oftálmicas ou cerebrais. Quando o êmbolo é solto, o sangue empurra o produto para a artéria central da retina, impedindo o suprimento do sangue para o nervo óptico (TOWNSHEND, 2016).

## ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO

Os fios absorvíveis de PDO são constituídos de um polímero sintético monofilamentar derivado do poliéster poli (p-dioxanona). Podem apresentar-se como lisos quando apenas estimulam colágeno e elastina ou espiculados quando são modificados para apresentarem garras que auxiliam na adesão à pele, portanto além do estímulo de colágeno são capazes de sustentar ou levantar a pele devido à presença dessas “espículas”. Os fios de PDO são biocompatíveis, flexíveis, biodegradáveis, resistentes e são capazes de gerar uma neocolagênese (LUVIZUTO; QUEIROZ, 2019).

Os fios absorvíveis de polidioxanona (PDO) são considerados uma alternativa rápida, minimamente invasiva, rápida e eficaz no preenchimento da glabella, sem a necessidade de incisões, portanto sem deixar cicatrizes (DOS SANTOS; CANEVASSI, 2022). Os fios de PDO além de auxiliar no preenchimento de regiões como a glabella, sulco nasolabial, induzem a produção de colágeno e nutrem o tecido (KUSTRA, 2019).

A durabilidade do efeito dos fios é em torno de 6 meses a 1 ano e no pós-procedimento podemos observar apenas alguns efeitos como edemas, equimoses e hematomas que desaparecem ao longo dos dias e semanas (MERGULHÃO; CANEVASSI, 2022).

A neocolagênese que ocorre através da aplicação dos fios é resultante do processo inflamatório provocado pelo trauma durante a sua inserção e consequente reparo tecidual. A degradação do fio se dá por hidrólise e no local onde ele foi aplicado, é substituído por um tecido cicatricial rico em colágeno (KUSZTRA, 2019). Portanto, os efeitos de estímulo de colágeno oriundos da aplicação dos fios tendem a aumentar conforme são absorvidos (DOS SANTOS; CANEVASSI, 2022).

Na glabella é aplicado no plano do sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS), pela capacidade de suporte conectando os músculos da expressão da face à pele (KUSTRA, 2019).

Em um estudo proposto por Dos Santos Canevassi (2022), uma paciente de 47 anos apresentava duas rugas paralelas na região da glabella. Como apresentava a musculatura hipercinética, foi aplicada a toxina botulínica tipo A (BTX A) nos músculos corrugador do supercílio (16U) e no prócer (6U) 15 dias antes da aplicação dos fios de PDO. Os fios escolhidos foram os do tipo parafuso da marca I-thread®. Foram aplicados 2 fios em cada ruga no primeiro momento e após 30 dias mais 2 fios em cada linha. Houve uma grande melhora e suavização das rugas na região (DOS SANTOS; CANEVASSI, 2022).

## DISCUSSÃO

O conhecimento vasto da anatomia vascular da face, posições e profundidades dos vasos é de extrema importância para minimizar riscos na aplicação de injetáveis. Outro detalhe é o uso de cânulas que possuem a ponta romba, ao contrário das agulhas, isto reduz o alcance acidental de uma artéria. Além disso, reduzem a incidência de edema, dores, hematomas e vermelhidão (JUNG et al, 2014; LAZZERI et al., 2012; BRENNAN, 2014).

Como nossa face é altamente vascularizada com ramos arteriais internos e externos se conectando, propicia complicações neurológicas e oculares. Caso o preenchedor injetado se desloque atingindo o sistema arterial oftálmico ou a artéria carótida interna, pode gerar cegueira, embolia cerebrovascular ou até mesmo um acidente vascular cerebral (HABERE et al., 2016).

Para reduzirmos o risco de incidentes é necessário que se utilize uma técnica segura e adequada, realizando teste de aspiração antes de injetar com agulhas, preferir a utilização de cânulas que possuem a ponta romba, aplicar com pouca pressão lentamente e pouco material de vez (CARRUTHERS et al., 2014; BELEZNAY et al., 2015). As cânulas reduzem riscos de embolização arterial com relação às agulhas de menor calibre que atravessam facilmente o lúmen de um vaso e de acordo com a pressão exercida, pode deslocar os êmbolos para áreas que possuem maior pressão (KOH; LEE, 2019). A artéria supraorbital possui diâmetro de 0,86mm e a supratroclear 1,8mm (WU et al., 2017).

O teste de aspiração é realizado para saber se a ponta da agulha está dentro de um vaso. Se ao aspirar houver presença de sangue, a agulha deve ser retirada daquele local sem injetar produto (VAN LOGCHEM et al, 2017).

Se ocorrer uma compressão vascular, injetar hialuronidase (de 300UI a 600 UI) na região preenchida e na região retrobulbar em até 90 minutos após a aplicação do preenchedor e fazer o encaminhamento a um oftalmologista (CARRUTHERS et al., 2014; BELEZNAY et al., 2015). De acordo com Wollina; Goldman (2020) a dosagem da hialuronidase vai depender do

produto e de cada caso. Quando for aplicada em remoção de nódulos poderá ser menor, de 50 a 150 U e quando ocorre uma injeção intravascular inadvertida, o ideal é aplicar 1500U. Se houver sintomas de perda da visão, o recomendado seria manter o paciente deitado em posição supinada, aplicar no olho afetado gotas de timol e administrar 300 mg de aspirina que é anticoagulante. Pode ser realizada uma massagem ocular e enviar o paciente para a emergência. Aplicar hialuronidase na região que foi preenchida e encaminhar ao oftalmologista (MCCANN, 2019).

Para evitar as possíveis complicações, é necessário manter a higiene do local, e caso ocorra uma necrose, realizar compressas mornas, massagear o local e fazer uso de pasta nitroglicerina a 2% (CROCCO et al., 2012). A hialuronidase é uma enzima capaz de degradar o ácido hialurônico, está presente em nossa derme e age reduzindo a viscosidade intercelular e aumentando a permeabilidade e absorção dos tecidos (BALASSIANO; FELIXBRAVO, 2014). Sua aplicação dentro das primeiras 24 horas é capaz de reduzir as chances de necrose (CROCCO et al., 2012).

Observar sinais e sintomas como dor, coloração esbranquiçada seguida de livedo e alterações de cor para azulada ou acinzentada. Pode-se realizar teste de compressão da área para verificar se há retorno do sangue que deverá ser menor que um a dois segundos. Caso contrário pode haver insuficiência arterial (PARADA, 2016).

A injeção de volumes muito grandes de produto e muita pressão devem ser evitadas (DAHER et al., 2019)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossa pele sofre com o processo de envelhecimento ao longo dos anos, a redução da quantidade de ácido hialurônico presente na nossa matriz extracelular ocasiona as rugas e o derretimento da face.

A glabella é uma das regiões que mais incomoda os pacientes na área da harmonização facial e quando está muito marcada a toxina botulínica não é suficiente para dissipar essas rugas. O ácido hialurônico é capaz de preencher sulcos e rítides mais profundos, porém algumas regiões são de alto risco, como o caso da glabella.

A melhor alternativa para preenchimento dessa região seriam os fios de polidioxanona (PDO) que são capazes de fazer um preenchimento sólido na região, sem complicações como compressão e aplicação de produtos dentro de uma artéria importante. Os fios do tipo parafuso são os mais escolhidos para preenchimento desta região da face.

Ainda há necessidade de mais estudos de caso com o uso de fios de PDO para dissipar ainda mais seu uso em regiões importantes como a glabella.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOSTINI, T.; SILVA, D. Ácido hialurônico: princípio ativo de produtos cosméticos. Santa Catarina. 2010.
- ALMEIDA, A. D., et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina - *Surg Cosmet Dermatol.*, v.9, n.3, p. 204-13. 2017.
- ALMEIDA, A.R.T.; SAMPAIO G.A.A. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1. *Surg Cosmet Dermatol*, São Paulo, v.8, n.2, p.148- 153. 2016.
- BALASSIANO, L. K. A.FELIXBRAVO, B. S. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol.*, v. 6, n.4, p. 33843.
- ABDUL JABBAR, M; BASED WH, M. Complications of hyaluronic acid fillers and their management. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery.*, v. 20, p. 100-106. 2016.
- BELEZNAY, K.; CARRUTHERS, J. D.; HUMPHREY, S.; JONES, D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature. *Dermatol Surg.* 2015; 41(10): 1097-117.
- BELEZNAY, K.; CARRUTHERS, J. D.; HUMPHREY, S.; JONES, D; CARRUTHERS, A. Update on Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet Surg J.* 16;39(6):662-674. 2019
- BERNARDES, I. N. et al. Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. *Revista saúde em foco*, v. 10, n. 1, p. 603-612, 2018.
- BRAVO, B. S. F., et al. Delayed-type necrosis after soft-tissue augmentation with hyaluronic acid. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2015; 8(12): 42-47
- BRENNAN, C. Avoiding the "danger zones" when injecting dermal fillers and volume enhancers. *Plast Surg Nurs* 2014; 34:108.
- CARLE, M. V., et al. Oclusão causada por injeção facial de preenchimento facial resposta. *JAMA Ophthalmol.*, v. 133, n. 2, p. 225. 2015.
- CARRUTHERS, J. D.; FAGIEN, S.; ROHRICH, R. J., WEINKLE, S.; CARRUTHERS, A. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(6): 1197-201.
- CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável - *Surg Cosmet Dermatol.*, v. 4, n. 3, p. 259-63. 2012.
- DAHER, J. C., et al. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 2020; 35(1): 2-7
- DE ALMEIDA, A. R. T.; SAMPAIO, G. Â. A. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização Parte 1. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 2, p. 148-153, 2016.
- DELORENZI, C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2014a
- DELORENZI, C. <sup>2</sup> Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J.* 2014b
- DOS SANTOS, P. M. T. M.; CANEVACCI, P. M. B. T. Uso de fios de polidioxanona na glabella para preenchimento de sulcos profundos. *Revista Eletrônica da Estácio Recife*, v. 8, n. 1, 2022.
- FERREIRA, A. B. M. Intercorrências relacionadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico em harmonização orofacial. *Cadernos de Odontologia do UNIFESO*, v. 4, n. 1, 2022.
- FERREIRA, M. C. C. et al. Possíveis complicações após procedimento de preenchimento facial com ácido hialurônico: uma revisão de literatura. *Revista interfaces: saúde, humanas e tecnologia*, v. 10, n. 2, p. 1325-1328, 2022.
- FERREIRA, N. R.; CAPOBIANCO, M. P. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. 2016.
- FUNT, D.; PAVICIC, T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2013; 6: 295-316
- GARBUGIO, A. F.; FERRARI G. F. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. *Revista UNINGÁ Review Paraná*, v.2, n.4, p.25-36, Out. 2010.
- GILBERT, E. et al. A ciência básica dos preenchedores dérmicos: passado e presente Parte II: efeitos adversos *J. Drogas Dermatol.*, v. 11, n. 9, p. 1069- 1077. 2012.
- GLAICH, A. S.; COHEN, J. L.; GOLDBERG, L. H. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2006;32(2):276-81.
- HABRE, S. et al. Preenchimento de tecidos moles: nem tão minimamente invasivo. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 2, p. 182-183, 2016.
- HANKE, C. W.; HIGLEY, H. R.; JOLIVETTE, D. M.; SWANSON, N. A.; STEGMAN, S. J. Abscess formation and local necrosis after treatment with Zyderm or Zyplast collagen implant. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(2 pt 1): 319-26
- JUNG W.; YOON, K.H.; WONG, S.Y., et al. Clinical implications of the middle temporal vein with regard to temporal fossa augmentation. *Dermatol Surg* 2014; 40:618.
- KOH, I. S.; LEE, W. Filler Complications: Filler-Induced Hypersensitivity Reactions, Granuloma, Necrosis, and Blindness. Springer. (eBook). 2019.

- KUSTRA, E.J. Fios de polidioxanona (PDO) na flacidez da face. Como usar? Face Magazine [acesso em 17 abril 2023]. Disponível em: <https://facemagazine.com.br/o-uso-defios-de-polidioxanona-pdo-na-flacidez-da-face/>
- LAZZERI, D.; AGOSTINI, T.; FIGUS, M.; et al. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129:995
- LEE, W., et al. Practical Guidelines for Hyaluronic Acid Soft-Tissue Filler Use in Facial Rejuvenation. *Dermatol Surg*. 46(1):41-49. 2020.
- LUVIZUTO E., QUEIROZ T. *Arquitetura Facial*. 00. Ed. Nova Odessa -SP: Napoleão editora, 2019
- MAIO, M. de. *Desvendando os códigos para rejuvenescimento facial: uma abordagem passo a passo para uso de injetáveis* – Editora Allergan. 2015
- MATTOS, M. V. B. et al. Atualizações sobre as zonas de perigo anatômicas para injeção facial de preenchedores de tecido moles: Updates on anatomical danger zones for soft tissue fillers facial injection. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 5, p. 20694-20706, 2022.
- MCCANN, M. Intravenous Hyaluronidase for Visual Loss Secondary to Filler Injection: A Novel Therapeutic Approach. *J Clin Aesthet Dermatol*. 12(12):25-27. 2019.
- MCCLEVE, D.; GOLDSTEIN, J. C. Blindness secondary to injections in the nose, mouth, and face: cause and prevention. *Ear Nose Throat J*. 1995;74(3):182-8.
- MERGULHÃO, R. M.; CANEVACCI, P. M. B. T. Utilização de fios de polidioxanona para rejuvenescimento facial: relato de caso. *Revista Eletrônica da Estácio Recife*, v. 8, n. 1, 2022.
- MONTEIRO, E. O. Tratamento de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico não estabilizado de origem não animal aplicado na derme. *Moreira Jr. Editora*; 198 a 200. *Revista Brasileira de Medicina*, v.68, n. 6, 2011.
- PARADA, M. B.; et al. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *Surg Cosmet Dermatol.*, v. 8, n. 4, p. 342. 2016
- PARK, K.H.; KIM, Y.K.; WOO, S. J.; KANG, S. W.; CHOI, K. S. et al. Iatrogenic occlusion of the ophthalmic artery after cosmetic facial filler injections. A National survey by the Korean Retina Society. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 714-23.
- PARK, S. W.; WOO, S. J.; PARK, K. H.; et al. Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *Am J Ophthalmol* 2012; 154:653.
- RABELO, A. J. M. et al. Prevalência de necrose tecidual após aplicação de ácido hialurônico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 5, p. e 7087-e 7087, 2021.
- SABAN, Y.; ANDRETTO, A. C.; BOUAZIZ, D.; POLSELLI, R. Nasal arterial vasculature: medical and surgical applications. *Arch Facial Plast Surg* 2012; 14:429
- SANTONI, M. T. S. *Uso do ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão de literatura*. Dissertação - Universidade regional Unijuí, 2018, 23 p. 2018
- SILVA D. R. M.; CARVALHO, G. G. *A atuação do ácido hialurônico e do polimetilmetacrilato em um estudo comparativo entre vantagens, desvantagens e efeitos adversos de cada preenchedor*. 2018.
- SORENSEN, E. P.; URMAN, C. Cosmetic complications: rare and serious events following botulinum toxin and soft tissue filler administration. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(5):486-91
- SYKES, J. M.; COTOFANA, S.; TREVIDIC, P.; et al. Upper Face: Clinical Anatomy and Regional Approaches with Injectable Fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136:204S. 9. Saban Y, Andretto Amodeo C, Bouaziz D, Polselli R. Nasal arterial vasculature: medical and surgical applications. *Arch Facial Plast Surg* 2012; 14:429
- TOWNSHEND, A. Blindness After Facial Injection. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*, 2016; 9(12): 5-7
- VAN LOGCHEM, J. A. J., et al. Sensitivity of Aspiration as a Safety Test before Injection of Soft Tissue Fillers. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2017; 17(1): 36-46.
- VASCONCELOS, S. C. B., et al. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. v. 6, n. 14. 2020.
- WOLLINA, U.; GOLDMAN, A. Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatol Ther*. 33(6):e14285. 2020.
- WU, S. et al. Anatomic Study of Ophthalmic Artery Embolism Following Cosmetic Injection. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2017; 28(6): 1578-1581

**ASSOCIAÇÃO DE RADIOFREQUÊNCIA E MICROAGULHAMENTO NO  
REJUVENESCIMENTO FACIAL**  
**ASSOCIATION OF RADIOFREQUENCY AND MICRONEEDLING IN FACIAL  
REJUVENATION**  
**ASOCIACIÓN DE RADIOFRECUENCIA Y MICRONEED EN REJUVENECIMIENTO  
FACIAL**

Daiane Schmitt Dutra  
daianesdutra@gmail.com

DUTRA, Daiane Schmitt. **Associação de radiofrequência e microagulhamento no rejuvenescimento facial**. Revista Internacional Integralize Scientific, Ed. n.24, p. 101 – 108, junho/2023. ISSN/2675 – 5203.

### RESUMO

O microagulhamento e a radiofrequência são considerados tratamentos minimamente invasivos que possuem a capacidade de estimular o colágeno e a elastina através de mecanismos diferentes que associados se complementam e intensificam os efeitos. Este estudo verificou a eficácia das técnicas de radiofrequência, de microagulhamento e a associação de ambas no rejuvenescimento facial. Consiste na revisão bibliográfica da literatura utilizando artigos ocorridos entre 2012 e 2023 nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, com pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scielo e Scholar. Para a triagem dos artigos foram empregados os seguintes descritores: “radiofrequência”, “microagulhamento” e “rejuvenescimento”. Foram excluídos da pesquisa os artigos não relacionados com o assunto abordado. As fontes bibliográficas utilizadas neste artigo são datadas de 2012 a 2023. Através dos resultados verificou-se a eficácia da associação do tratamento da radiofrequência com o microagulhamento, capaz de potencializar os resultados já obtidos com cada técnica no rejuvenescimento facial, além de serem necessárias menos sessões e um tempo de recuperação mais curto para os pacientes.

**Palavras-chave:** Radiofrequência. Microagulhamento. Rejuvenescimento.

### SUMMARY

Microneedling and radiofrequency are considered minimally invasive treatments that have the ability to stimulate collagen and elastin through different mechanisms that complement each other and intensify the effects. This study verified the effectiveness of radiofrequency and microneedling techniques and the combination of both in facial rejuvenation. It consists of a bibliographic review of the literature with articles published between 2012 and 2023 in Portuguese, Spanish and English, with research in the Pubmed, Scielo and Scholar databases. For screening the articles, the following descriptors were used: “radiofrequency”, “microneedling” and “rejuvenation”. Articles not related to the subject addressed were excluded from the research. The bibliographic sources used in this article are dated from 2012 to 2023. Through the results, the effectiveness of the associating of radiofrequency treatment with microneedling was verified, capable of enhancing the results already obtained with each technique in facial rejuvenation, in addition to requiring less sessions and a shorter recovery time for patients.

**Keywords:** Radiofrequency. Microneed. Rejuvenation.

### RESUMEN

Las microagujas y la radiofrecuencia se consideran tratamientos mínimamente invasivos que tienen la capacidad de estimular el colágeno y la elastina a través de diferentes mecanismos que se complementan e intensifican los efectos. Este estudio verificó la efectividad de las técnicas de radiofrecuencia y microneedling y la combinación de ambas en el rejuvenecimiento facial. Consiste en una revisión bibliográfica de la literatura utilizando artículos publicados entre 2012 y 2023 en portugués, español e inglés, con investigación en las bases de datos Pubmed, Scielo y Scholar. Para el cribado de los artículos se utilizaron los siguientes descriptores: “radiofrecuencia”, “microneedling” y “rejuvenecimiento”. Se excluyeron de la investigación artículos no relacionados con el tema abordado. Las fuentes bibliográficas utilizadas en este artículo datan de 2012 a 2023. A través de los resultados se comprobó la efectividad de la asociación del tratamiento de radiofrecuencia con microneedling, capaz de potenciar los resultados ya obtenidos con cada técnica en el rejuvenecimiento facial, además de requerir menos sesiones y un tiempo de recuperación más corto para los pacientes.

**Palabras clave:** Radiofrecuencia. Microneedling. Rejuvenecimiento.

## INTRODUÇÃO

A radiofrequência é um tratamento não ablativo por não provocar nenhum dano à camada superficial da nossa pele, a epiderme. É considerada um procedimento de alta frequência, 0,5 a 2,5 MHz, do grupo de radiações não ionizantes que utiliza o aumento da temperatura da derme (em torno de 40 a 43°) como diferencial da técnica (FACCHINETTI, 2017).

Este aumento de temperatura é capaz de causar uma vasodilatação local, melhorando a oxigenação, o transporte de nutrientes e redução dos adipócitos que são as nossas células de gordura pelo aumento do metabolismo. Além disso, provoca a neocolagênese (produção de um novo colágeno) que pode ser visualizado através de uma pele com mais tônus e efeito *lifting* (SILVA et al., 2014).

O microagulhamento é um tratamento que promove o estímulo dos fibroblastos através de uma inflamação controlada provocada pela lesão com microagulhas da epiderme. Esta técnica surgiu para tratar cicatrizes e rugas na pele e era conhecida como “subcisão”. Posteriormente ficou conhecida como Terapia de Indução de Colágeno (TIC) (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

O cirurgião plástico Demand Fernandes apresentou em 2000 um dispositivo próprio para induzir o colágeno, o *Dermaroller* que consiste em um cilindro rolante constituído de microagulhas capaz de perfurar de forma uniforme (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018). O procedimento cria microperfurações na epiderme através de um rolo (TORRES et al., 2016) constituído de polietileno e agulhas de aço inoxidável com diferentes comprimentos que variam de 0,25mm a 2,5mm (LIMA; SOUZA; GRIGNOLI, 2015).

Estas microperfurações causam uma resposta inflamatória na pele, resultando na liberação de fatores de crescimento que estimulam a síntese de colágeno e facilitam a absorção de princípios ativos aplicados na superfície da pele por formar microcanais (LIMA; SOUZA; GRIGNOLI, 2015).

## A RADIOFREQUÊNCIA

A radiofrequência consiste num procedimento que gera calor nas camadas mais profundas da pele, enquanto a superfície da pele é mantida resfriada e protegida. Trata-se de uma corrente eletromagnética de alta frequência (0,5 a 2,5 MHz), pertencente ao grupo das radiações não ionizantes, capaz de gerar calor na faixa de 30 KHz a 300 KHz, resultando em uma temperatura de aproximadamente 40°C (FACCHINETTI, 2017). O efeito térmico da radiofrequência induz à vasodilatação, favorecendo uma melhor oxigenação dos tecidos e estimulando a ativação de fibroblastos, induzindo a formação de fibras colágenas mais compactas (BOHNEN, 2013) promovendo um efeito *lifting* (SILVA et. al., 2014).

O tratamento com a radiofrequência é capaz de estimular a formação de novo colágeno (neocolagênese), síntese de elastina (neolastogênese) e aumento de proteoglicanos (OAKLEY; PATEL, 2021) por meio da aplicação de energia eletromagnética que gera uma lesão térmica. Após a desnaturação do colágeno causada pelo calor, o organismo inicia a produção de proteínas estruturais como uma resposta à lesão causada pelo equipamento (HANG; BAYAT, 2017).

As ondas eletromagnéticas formadas pela radiofrequência geram um trauma elétrico que fisiologicamente resulta em alterações químicas como a quebra de ligações cruzadas e modificações na estrutura tridimensional do colágeno, desconfigurando sua formação original e resultando em um aumento da sua espessura. Essa lesão na derme e uma ablação superficial da pele gera um processo de cicatrização que acaba sendo semelhante à técnica de microagulhamento, porém sem causar danos epidérmicos. Dessa forma ocorre rejuvenescimento na face ou local aplicado (IBRAHIM; MUVAVALLI; DOVER, 2018).

Com o aumento da temperatura que ocorre pela radiação, as moléculas se movimentam intensamente, e dessa forma são capazes de gerar uma energia mecânica que é convertida em calor (DOVER; ROTHUS; GOLD, 2014). Essa energia térmica contrai as fibrilas de colágeno, desencadeando um processo inflamatório e levando o organismo a iniciar a resposta cicatricial (DAYAN et al., 2020).

A radiofrequência produz calor através da conversão de energia por meio de ondas eletromagnéticas, com frequências que podem variar de 30 KHz a 300 MHz, sendo mais comumente utilizada entre 0,5 a 1,5MHz (CARVALHO; SILVA, 2011). Ocorre a conversão da corrente elétrica em calor, alcançando cerca de 40°C na derme profunda e subcutânea, enquanto o tecido cutâneo superficial permanece resfriado e protegido. Devido ao aumento da temperatura, há uma melhora na flacidez dos tecidos, na produção de colágeno e elastina de melhor qualidade, além de um aumento no fornecimento de oxigênio para os tecidos (LYON, 2015).

Existem quatro tipos de emissão: monopolar, bipolar, tripolar ou multipolar. A manopla monopolar possui uma potência e densidade mais elevadas, devido à concentração da energia em um único polo. As outras manoplas não possuem um eletrodo de retorno passivo, mas sim múltiplos pólos ativos que geram calor de forma rápida e uniforme em áreas mais amplas do corpo (SOUSA, 2016). A aplicação é feita com dois eletrodos, um ativo que age diretamente na área a ser tratada, gerando o efeito térmico, e outro chamado eletrodo passivo, que é uma placa condutora em contato com o paciente para fechar o circuito elétrico (BUSNARDO, 2012).

A temperatura deve ser ajustada de acordo com o tratamento de cada paciente e medida e controlada com um termômetro infravermelho. Na epiderme, a temperatura é cerca de 2°C mais baixa do que na derme, portanto, não deve ultrapassar 41°C na camada superficial. É importante não exceder os 45°C, pois isso pode levar à desnaturação do colágeno, prejudicando o tecido (SILVA et al., 2014; SOUSA, 2016).

Alguns aparelhos de radiofrequência possuem manoplas que emitem o calor por meio de agulhas que causam lesões mecânicas, são chamadas de radiofrequência com microagulhamento. Possuem dois subtipos de dispositivos: em um deles, a energia é transmitida ao longo de toda a extensão da agulha, enquanto em outro, a energia é fornecida apenas na ponta da agulha, o que protege as camadas mais superficiais da pele (ALESSA; BLOOM, 2020).

## O MICROAGULHAMENTO

O mecanismo de ação do microagulhamento consiste na indução de lesões que geram a perda da integridade da pele, estimulando uma nova produção de colágeno com a função de reparação das fibras que foram danificadas. Através desse processo, o sistema imune libera e ativa citocinas que desencadeiam uma vasodilatação local e o tecido será reparado pela migração dos queratinócitos no tecido lesionado (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013; DALBONE et al., 2014).

A intensidade da lesão pode ser classificada como leve, moderada e profunda. A lesão leve é caracterizada por agulhas com comprimento de 0,25 a 0,5 mm e é indicada para o tratamento de rugas finas, melhora do viço e textura da pele. A lesão moderada envolve agulhas com comprimento de 1,0 a 1,5 mm e é utilizada para o tratamento de rugas médias, flacidez cutânea e rejuvenescimento. Já a lesão profunda é realizada com agulhas de 2,0 a 2,5 mm e é indicada para o tratamento de cicatrizes e estrias (BARBOSA et al., 2017).

A cicatrização pode ser dividida em três fases, a inflamatória, a proliferativa e a fase de remodelamento. A fase inflamatória leva cerca de 1 a 3 dias e inicia assim que o tecido é lesionado, ocorre a liberação de plaquetas e neutrófilos que secretam fatores de crescimento para os queratinócitos e os fibroblastos (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013). Após 72 horas, os linfócitos-T liberam a interleucina-1 (IL-1), capaz de regular a colagenase e as linfocinas, responsáveis pela resposta imune (SETTERFIELD, 2010).

Durante a Fase Proliferativa, que dura de três a cinco dias, ocorrem processos de epitelização, angiogênese, fibroplasia e depósito de colágeno para cicatrização. Durante este período, a membrana da camada basal trabalha para restaurar os tecidos, enquanto a angiogênese permite a nutrição e oxigenação através da formação de novos vasos sanguíneos. A fibroplasia é ativada cerca de três a cinco dias após a lesão e dura até 14 dias, com os fibroblastos trabalhando para produzir colágeno tipo I e formar a matriz extracelular (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

Durante a fase de remodelamento que leva cerca de 28 dias a 2 anos, a resistência do tecido aumenta. nesta fase, o colágeno tipo I é substituído pelo tipo III, resultando em um aumento na força tensora do tecido em até 80% (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018). A matriz extracelular é composta principalmente pelo colágeno que é uma proteína rígida helicoidal tripla de cadeia longa, semelhante a uma corda. Se o processo de maturação não acontecer de maneira correta, cicatrizes podem ser formadas. O uso dos *rollers* ordenados pode ajudar na cicatrização e reduzir as cicatrizes. A recuperação pode demorar até 2 anos, mas pode levar a uma recuperação de até 80% da força de tração original da área lesionada. (SETTERFIELD, 2010).

A técnica do microagulhamento ainda pode ser utilizada para a permeação de ativos na pele (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013; DALBONE et al., 2014). A associação de ativos durante o tratamento pode potencializar o aumento de queratinócitos na presença dos fatores de crescimento epidérmicos em até 8 vezes (SETTERFIELD, 2010). até o 20º dia, a inflamação diminui para permitir a formação de um novo tecido.

Os efeitos do microagulhamento são progressivos, ou seja, após um período de 6 meses ainda é possível observar através de uma análise histológica um acúmulo de colágeno na região

tratada e o aumento de até 40% da espessura da epiderme após 12 meses (HANG; BAYAT, 2017).

A utilização do princípio ativo pode ser realizada antes, durante ou depois do procedimento de microagulhamento. É importante destacar que essa técnica aumenta a penetração cutânea em até 80 vezes. Se for combinada com outros métodos físicos como o aquecimento localizado com a radiofrequência, a permeabilidade pode ser ainda mais potencializada. É válido ressaltar que quanto menor a molécula, maior será sua capacidade de penetração na derme, já que o microagulhamento quebra a barreira protetora da epiderme. Se a pele estiver intacta, poucas substâncias conseguiriam penetrar na derme (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

Existem diversos modelos de *rollers* disponíveis atualmente, feitos com diferentes materiais. O tradicional consiste em um cilindro com agulhas de aço inoxidável que variam em distância, quantidade, espessura e comprimento dependendo da área e do propósito do tratamento. Podem ser constituídas de 190 a 1080 agulhas com comprimentos de 0,20mm a 3mm. O cabo é feito de polietileno, tornando a autoclavagem inviável. Depois de usar, é preciso descartar o aparelho junto com materiais cortantes. Há também os *rollers* esterilizáveis, feitos de aço inoxidável ou ouro, que podem ser reutilizados, mas as agulhas devem ser substituídas quando perderem o corte ou deformarem-se. (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

Outro instrumento amplamente utilizado no procedimento de microagulhamento são os dispositivos manuais ou canetas de microagulhamento, conhecidos como *Dermapen*, que podem ser operados manualmente ou eletricamente. Esses dispositivos funcionam com cartuchos descartáveis e sua regulagem manual possibilita a realização de microagulhamento com profundidade variando de 0,25mm a 2,00mm (ARORA; GUPTA, 2012).

Cada cartucho das canetas contém um número inferior de agulhas em relação ao *roller* convencional, eles podem conter 2, 3, 7, 12 ou 36 agulhas. A aplicação manual da caneta difere do *roller* por exigir uma maior destreza do profissional que executará o procedimento. Alguns modelos possuem ponta inclinável de forma automática, para evitar punções irregulares na pele. A caneta permite a aplicação precisa, sendo ideal para áreas pequenas, de difícil alcance e na região capilar (ARORA; GUPTA, 2012).

As agulhas formam micropuncturas na derme conhecidas como micro canais, que abrem passagens conectando a derme ao ambiente externo. Estas passagens possibilitam a introdução e absorção de ativos, facilitando uma deposição mais rápida e eficiente na camada mais profunda da pele. Após duas horas de microagulhamento, os microcanais formados se fecham e a agulha de 0,5 mm é mais eficiente para este procedimento devido à ação dos pequenos capilares (ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

## ASSOCIAÇÃO ENTRE A RADIOFREQUÊNCIA E O MICROAGULHAMENTO

O microagulhamento assim como a radiofrequência é um procedimento seguro, sem efeitos colaterais indesejados, no qual o paciente pode apresentar uma discreta vermelhidão local que desaparece em poucos dias (MINH et al., 2019). Esses dois procedimentos não ablativos preservam a integridade e proteção da epiderme, evitando a descamação tecidual e quaisquer danos significativos associados a técnicas ablativas (SILVEIRA, 2017).

Ambas as abordagens visam estimular a síntese de novas fibras de colágeno e elastina, sendo que a radiofrequência aumenta a temperatura da derme para contrair os fibroblastos, acelerando seu metabolismo, enquanto o microagulhamento promove a ruptura da barreira cutânea, desencadeando um processo inflamatório local que estimula a liberação de fatores de crescimento e citocinas para aumentar a quantidade de fibroblastos (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013; SILVA et al., 2014).

A combinação de radiofrequência e microagulhamento é amplamente utilizada para o rejuvenescimento facial, pois em conjunto promovem a regeneração celular, estimulam a produção de colágeno e elastina, melhoram a circulação e oxigenação, e tonificam a pele (CARVALHO; SILVA, 2011).

A radiofrequência e o microagulhamento agem diretamente nos fibroblastos, aumentando seu metabolismo e quantidade, respectivamente, para a formação de novas fibras de colágeno e uma elastina de melhor qualidade. Essas proteínas recém-sintetizadas são depositadas abaixo da camada basal de forma alinhada, gerando mais firmeza na pele, o efeito *lifting*. Por serem técnicas não ablativas, é improvável que causem efeitos colaterais como despigmentação ou hiperpigmentação na pele. Elas atuam diretamente na derme, onde ocorre o processo de neocolagênese (SILVEIRA, 2017).

O procedimento de microagulhamento e a aplicação de radiofrequência oferecem resultados satisfatórios, especialmente quando ambas as técnicas são combinadas para tratar o envelhecimento da pele. Ambos os métodos visam o rejuvenescimento facial, com um tempo de recuperação mais curto e um número reduzido de sessões necessárias, além de serem mais acessíveis. A combinação entre esses dois procedimentos têm sido a escolha preferida em comparação aos procedimentos cirúrgicos e até mesmo a outros procedimentos não cirúrgicos, que, no entanto, podem ser invasivos (SANTOS; MARTINS; PEREZ, 2019).

Elas atuam especificamente na derme, onde ocorrem os processos de neocolagênese e angiogênese. No microagulhamento, esses processos começam a partir da quarta semana e atingem o pico após cerca de dez semanas. No entanto, a substituição do colágeno do tipo III pelo colágeno do tipo I é um processo lento e contínuo, podendo levar até sete anos, com uma melhora na textura da pele nos primeiros 12 meses subsequentes (SANTANA et al., 2016). Na radiofrequência, os resultados começam a ser visíveis entre dois e seis meses, dependendo do caso, pois é necessário um tempo para que os fibroblastos produzam novas fibras de colágeno e elastina (FONSECA; ALVES; HASSE, 2018).

Com o avanço da tecnologia, surgiram formas de tratar essas condições com a técnica de radiofrequência fracionada, que combina radiação térmica com agulhas. Embora os resultados sejam evidentes, os pacientes muitas vezes relatam um pouco de desconforto devido à introdução das agulhas, enquanto a radiofrequência convencional, sem agulhas, apresenta o benefício de minimizar a sensação de dor durante a aplicação, mantendo apenas a sensação de calor (SIMMONS et al., 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de radiofrequência e o procedimento de microagulhamento são técnicas que, em conjunto, atuam diretamente na promoção de novas fibras de colágeno e elastina de melhor qualidade. Por serem abordagens não ablativas, preservam a integridade e proteção da camada superficial da pele, evitando a descamação tecidual e quaisquer danos significativos geralmente associados a técnicas ablativas. Essas duas opções têm se destacado em relação a procedimentos cirúrgicos e até mesmo a outros procedimentos não cirúrgicos.

O mecanismo de ação da radiofrequência consiste em elevar a temperatura na derme, resultando na contração dos fibroblastos e estimulando a produção de novo colágeno e elastina, proporcionando um efeito lifting na pele. Os efeitos incluem vasodilatação, melhora na oxigenação local, transporte de nutrientes e destruição de adipócitos.

O microagulhamento funciona através da criação de microlesões na barreira cutânea, desencadeando uma resposta inflamatória local que recruta fatores de crescimento e citocinas para estimular a produção de novo colágeno e elastina. Os efeitos englobam sangramento e inflamação local, fundamentais para a síntese de colágeno e elastina. Atualmente alguns aparelhos como o Morpheus 8 unem o microagulhamento à radiofrequência fracionada na mesma ponteira e costumam obter excelentes resultados no rejuvenescimento facial, sendo considerado um dos tratamentos mais avançados.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBANO, R. P. S.; PEREIRA, L. P.; ASSIS, I. B. Microagulhamento—A terapia que induz a produção de colágeno—revisão de literatura. *Saúde em Foco*, v. 10, n. 1, p. 455-473, 2018.
- ALESSA, D.; BLOOM, J. D. Microneedling options for skin rejuvenation, including non-temperature-controlled fractional microneedle radiofrequency treatments. *Facial plastic surgery clinics of North America*, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 1-7, 2020.
- BOHNEN, K. *Clinical Dermatology*. 1ª Ed. Editora Lange. 2013.
- BUSNARDO, V.; AZEVEDO, M. Estudo dos efeitos da radiofrequência no tratamento facial em mulheres entre 50 e 60 anos de idade. *Curso de Fisioterapia da Universidade Positivo*, 2012
- CARVALHO, G. F.; SILVA, R. M. V. Evaluation of the radiofrequency effects on connective tissue. *Especial Dermatologia*, v. 68, pag. 10-25, 20
- DAYAN, et al. The Use of Radiofrequency in Aesthetic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, Nevada, v. 8, n. 8, p. e2861, 2020.
- DOVER, J. S.; ROTHUS, K.; GOLD, M. H. Evaluation of Safety and Patient Subjective Efficacy of Using Radiofrequency and Pulsed Magnetic Fields for the Treatment of Striae (Stretch Marks). *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, [s.l.], v. 7, n. 9, p. 30-33, 2014.
- FACCHINETTI, J.; SOUZA, J.; SANTOS, K. Radiofrequência no Rejuvenescimento facial. *Id on Line Revista multidisciplinar e de Psicologia, Piedade*, v. 11, n. 38, p.336-348, 2017
- FONSECA, E.; ALVES, J.; HASSE, R. O uso da radiofrequência no tratamento de rejuvenescimento facial. *Revista Estética em Movimento*. Belo Horizonte, v. 1, n. 1, p. 1-17, Jun, 2018.
- HANGUE, A.; BAYAT, A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology, Manchester*, v. 77, n. 3, p. 559-568, 2017
- IBRAHIM, O.; MUNAVALLI, G.S.; DOVER, J.S. Radiofrequency with microneedling. *Advances in Cosmetic Surgery*, Chestnut Hill, v.1, p. 109-115, 2018.
- LIMA, A.; SOUZA, T.; GRIGNOLI, L. Os benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. *Revista Científica da FHO UNIARARAS, Araras*, v. 3, n.1, p.92-99, 2015.
- LIMA, E.; LIMA, M.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surgical & Cosmetic Dermatology, Recife*, v.5, n.2, p. 110-114, Jun, 2013
- LYON, S. *Dermatologia estética: Medicina e Cirurgia Estética – 1*. EdRio de Janeiro: MedBook,2015.
- MINH, P. P. T., et al. Microneedling therapy for atrophic acne scar: effectiveness and safety in vietnamese patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Science*, 7(2), 293-297, 2019.
- OAKLEY, A. M.; PATEL, B. C. Stretch marks. *Stat Pearls*. Treasure Island, 2021.
- SANTANA, C. N. L. L. et al. Microagulhamento no tratamento de cicatrizes atróficas de acne: série de casos. *Surgical Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 4, p. 1, 2016.
- SANTOS, L. S.; MARTINS, P. C. M. L.; PÉREZ, F. S. B. Terapia de indução de colágeno no tratamento de cicatrizes de acne: revisão de literatura. *Saúde & Ciência em Ação*, v. 5, n. 1, p. 98-109, 2019.
- SILVA, A.; et al. Radiofrequência no tratamento das rugas faciais. *Revista da Universidade Ibirapuera, Ibirapuera*, v.7, p.38-42, Jan, 2014.
- SILVEIRA, L. *Técnica de microagulhamento utilizados em alguns tratamentos estéticos – Recife*: Ed. do Autor, 2017.
- SIMMONS, B. J. et al. Use of radiofrequency in cosmetic dermatology: focus on non ablative treatment of acne scars. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, p. 335-339, 2014.
- SOUSA, J. O uso da diatermia por radiofrequência no tratamento das rugas e flacidez facial: revisão bibliográfica. *Curso de graduação em fisioterapia*, 2016
- TORRES, C; et al. Os benefícios do microagulhamento no rejuvenescimento facial. *Universitária - Revista científica do Unisalesiano, Lins*, v.7, n 14, Out, 2016



Publicação Mensal da INTEGRALIZE

Aceitam-se permutas com outros periódicos.

Para obter exemplares da Revista impressa, entre em contato com a Editora Integralize pelo (48) 99175-3510

**INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC**

Florianópolis-SC

Rodovia SC 401, Bairro Saco Grande,  
CEP 88032-005.

**Telefone: (48) 99175-3510**

**<https://www.integralize.onlin>**

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675 - 520