

2026
v.14
nº2

ACiS

Atas de Ciências da Saúde
ISSN: 2448-3753

FMU
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Atas de Ciências da Saúde - ACIS / Faculdades
Metropolitanas Unidas. -- São Paulo: A Faculdade,
2013-

Semestral
ISSN: 2448-3753

1. Ciências da Saúde. 2. Qualidade de Vida.
I. Faculdades Metropolitanas Unidas. II. Título.



CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS – FMU

REITOR

Prof. Ricardo Von Glehn Ponsirenas

ATAS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ACiS

EDITOR CIENTÍFICO

Profa. Dra. Terezinha A. de Carvalho Amaro

EQUIPE EDITORIAL

Psicóloga (Mestranda) Patrícia Salvaia

Profa. Ms. Alessandra Gasparello Viviani

Profa. Dra Ana Cláudia Balda

Profa. Dra Juliana Duarte Leandro

Profa. Ms. Indaiá Cristina Batistuta Pereira Bertoni

Profa. Dra. Charlotte Cesty Borda

Prof. Dr. Daniel Manzoni de Almeida

Profa. Ms. Leila Frayman

Profa. Ms. Sandra Maria Holanda de Mendonça

ACiS 2026 vol.14 n.2

Carta de Apresentação	6
-----------------------	---

Artigo Experimental

ACiS 3289	8
-----------	---

Factors associated with an active lifestyle in physical education students – a Cross-sectional study. Fatores associados com o estilo de vida ativo em estudantes de educação física – um estudo transversal.

Ana Sílvia Degasperi Ieker, Alan Gustavo Scherer, Rui Marques Elias, Bruno Fernando de Souza Tavares, Daniel Vicentini de Oliveira, Fabio Ricardo Acencio, Wilson Rinaldi.

Artigo Teórico

ACiS 3292	17
-----------	----

Exercise-Based Interventions for Older Adults with Intellectual Disabilities. Intervenções Baseadas em Exercícios para Idosos com Deficiência Intelectual.

Carolyne de Moraes Knupp, Gabriela Veiga dos Santos, Ricardo Alexandre Carminato, Elaine Cristina Costa Lopes, Ariana Ferrari, Renato Augusto Mariotto, Talita Cezareti da Silva, Daniel Vicentini de Oliveira.

Estudo Observacional Retrospectivo

ACiS 3294	23
-----------	----

Achados ultrassonográficos de esplenomegalia e associação com parâmetros hematológicos em cães. Ultrasonographic findings of splenomegaly and association with hematological parameters and research for hemoparasites in dogs.

Ana Laura Freitas Alencar, Mylenna Iviná Almeida Ferreira, Heloísa Pinto de Godoy Siqueira, Wilson Gonçalves de Faria Júnior, Daniel Dourado Guerra Segundo, André Luiz Baptista Galvão, Everton Ferreira Lima.

Artigo de Revisão

ACiS 3266	35
-----------	----

Effects of Sports Practice in Older Adults: A Narrative Review on Psychosocial and Cognitive Benefits. Efeitos da prática esportiva em pessoas idosas: Revisão narrativa sobre os benefícios psicossociais e cognitivos.

Arthur Gama da Silva Montanha, Talita Cezareti da Silva, Eduardo Quadros da Silva, Renato Augusto Mariotto, Daniel Vicentini de Oliveira.

ACiS 3341

42

Psicossomatização do luto: atualizações científicas sobre os impactos da perda na saúde física e mental. Psychosomatization of grief: scientific updates on the impacts of loss on physical and mental health.

Paulo Rubim de Toledo, Katia Wanderley da Silva.

ACiS 3282

54

Prevenção ao tabagismo nas escolas: um estudo sobre programas educacionais e seus impactos. Tobacco Use Prevention in Schools: An Analysis of Educational Programs and Their Impacts.

Matheus Belarmino Pereira Ferreira, Claudia Machado Cruz e Renato Gouveia Borgonove.

ACiS 3307

64

O Uso Tópico de Bisfosfonatos em Implantes Dentários: Avanços e Potencialidades - Revisão da Literatura. Topical Use of Bisphosphonates in Dental Implants: Advances and Potentialities – Literature Review.

Janaina Mendes Ferreira, Renata Maria Mamprin Stopiglia, Iris Emanuella Leite Santos.

ACiS 3308

80

O Papel Do Ly6C Na Resposta Imune A Leishmaniose Visceral. The Role of Ly6C in the Immune Response to Visceral Leishmaniasis.

Carlos Eduardo Maia Perez, Denis Pinto Garcia, Ivanilso Pereira da Silva, Lara Carolina Norberto Rodrigues da Silva, Nathalia Cruz de Victo.

ACiS 3353

94

Leite humano: modulador da microbiota intestinal e da imunidade do lactente. Human milk: modulator of the gut microbiota and immunity of the infant.

Fabiana Alferes Miniaci, Ana Carolina Lavio Rocha.

Prezado/a Leitor/a,

A Edição de junho de 2026, que temos a satisfação de comunicar, é composta por estudos inovadores que evidenciam o talento, o rigor científico, a responsabilidade e o compromisso dos pesquisadores com a produção e a disseminação do conhecimento.

Temos recebido contribuições de pesquisadores vinculados a diversas universidades brasileiras, fato que reforça a credibilidade e a relevância do trabalho que a Revista ACiS vem consolidando ao longo dos últimos anos.

Agradecemos aos autores pelo envio dos estudos e aos pareceristas pela disponibilidade e compromisso com a excelência científica. Nosso trabalho se faz notório pela dedicação de todos vocês. Os resultados alcançados são fruto de um trabalho coletivo, construído em prol do fortalecimento e do desenvolvimento da comunidade científica brasileira.

Cabe destacar que, no ano de 2025, foram publicados 25 artigos, distribuídos em duas edições regulares da revista, lançadas nos meses de junho e novembro.

Nesta edição, apresentamos estudos Experimentais, Teóricos, Observacional e Artigo de Revisão que são mostrados a seguir:

- **Factors associated with an active lifestyle in physical education students – a Cross-sectional study.** Fatores associados com o estilo de vida ativo em estudantes de educação física – um estudo transversal. *Ana Sílvia Degasperis Iker, Alan Gustavo Scherer, Rui Marques Elias, Bruno Fernando de Souza Tavares, Daniel Vicentini de Oliveira, Fabio Ricardo Acencio, Wilson Rinaldi.*
- **Exercise-Based Interventions for Older Adults with Intellectual Disabilities.** Intervenções Baseadas em Exercícios para Idosos com Deficiência Intelectual. *Carolynne de Moraes Knupp, Gabriela Veiga dos Santos, Ricardo Alexandre Carminato, Elaine Cristina Costa Lopes, Ariana Ferrari, Renato Augusto Mariotto, Talita Cezareti da Silva, Daniel Vicentini de Oliveira.*
- **Achados ultrassonográficos de esplenomegalia e associação com parâmetros hematológicos em cães.** Ultrasonographic findings of splenomegaly and association with hematological parameters and research for hemoparasites in dogs. *Ana Laura Freitas Alencar, Mylenna Iviná Almeida Ferreira, Heloísa Pinto de Godoy Siqueira, Wilson Gonçalves de Faria Júnior, Daniel Dourado Guerra Segundo, André Luiz Baptista Galvão, Everton Ferreira Lima.*
- **Effects of Sports Practice in Older Adults: A Narrative Review on Psychosocial and Cognitive Benefits.** Efeitos da prática esportiva em pessoas idosas: Revisão narrativa sobre os benefícios psicossociais e cognitivos. *Arthur Gama da Silva Montanha, Talita Cezareti da Silva, Eduardo Quadros da Silva, Renato Augusto Mariotto, Daniel Vicentini de Oliveira.*
- **Psicossomatização do luto: atualizações científicas sobre os impactos da perda na saúde física e mental.** Psychosomatization of grief: scientific updates on the impacts of loss on physical and mental health. *Paulo Rubim de Toledo, Katia Wanderley da Silva.*

- **Prevenção ao tabagismo nas escolas: um estudo sobre programas educacionais e seus impactos.** Tobacco Use Prevention in Schools: An Analysis of Educational Programs and Their Impacts. *Matheus Belarmino Pereira Ferreira, Claudia Machado Cruz e Renato Gouveia Borgonove.*
- **O Uso Tópico de Bisfosfonatos em Implantes Dentários: Avanços e Potencialidades - Revisão da Literatura.** Topical Use of Bisphosphonates in Dental Implants: Advances and Potentialities – Literature Review. *Janaina Mendes Ferreira, Renata Maria Mamprin Stopiglia, Iris Emanuella Leite Santos.*
- **O Papel Do Ly6C Na Resposta Imune A Leishmaniose Visceral.** The Role of Ly6C in the Immune Response to Visceral Leishmaniasis. *Carlos Eduardo Maia Perez, Denis Pinto Garcia, Ivanilso Pereira da Silva, Lara Carolina Norberto Rodrigues da Silva, Nathalia Cruz de Victo.*
- **Leite humano: modulador da microbiota intestinal e da imunidade do lactente.** Human milk: modulator of the gut microbiota and immunity of the infant. *Fabiana Alferes Miniaci, Ana Carolina Lavio Rocha.*

Atenciosamente,

Terezinha A de Carvalho Amaro

Editora chefe

Alessandra Viviani

Patricia Salvaia

Equipe Editorial

Factors associated with an active lifestyle in physical education students – a Cross-sectional study

Fatores associados com o estilo de vida ativo em estudantes de educação física – um estudo transversal

Ana Sílvia Degasperi Ieker^a, Alan Gustavo Scherer^b, Rui Marques Elias^c, Bruno Fernando de Souza Tavares^d, Daniel Vicentini de Oliveira^e, Fabio Ricardo Acencio^f, Wilson Rinaldi^g

a: Doutora em Educação Física. Universidade Estadual de Maringá, Brasil

b: Especialista em Fisiologia humana. Universidade Paranaense, Brasil

c: Doutor em Educação Física. Universidade Estadual de Maringá, Brasil

d: Mestre em Promoção da Saúde. Universidade Cesumar, Brasil

e: Doutor em Gerontologia. Universidade Estadual de Maringá, Brasil

f: Doutor em Promoção da Saúde. Universidade Paranaense, Brasil

g: Douto rem Ciências Biológicas. Universidade Estadual de Maringá, Brasil

ABSTRACT

This cross-sectional analytical study examined the associations between active lifestyle indicators, study shifts (full-time vs. evening), and academic years (early vs. later) among 56 Physical Education students from a public university in Northwestern Paraná, Brazil. The lifestyle indicators assessed were physical activity level, body mass index (BMI), screen time, active transportation, weight change initiative, and sports participation. Most students demonstrated healthy behaviors, including a normal BMI (76.8%), regular physical activity (91.1%), active behavior (69.3%), and weight-loss initiative (84.9%). However, lower frequencies were found for low screen time (19.6%), active transportation (39.3%), and sports participation during high school (14.3%), university (28.6%), and extracurricular activities (30.4%). No significant differences were observed in lifestyle indicators across study shifts or academic years. In conclusion, although students presented a generally healthy profile, risk behaviors—minimal active commuting and high screen time—remain prevalent, reinforcing the need for ongoing health promotion strategies in the academic setting.

Descriptors: lifestyle, physical activity, university students, health, sedentary behavior

RESUMO

Este estudo transversal e analítico investigou as associações entre indicadores de estilo de vida ativo, turnos de estudo (integral vs. noturno) e anos acadêmicos (iniciais vs. finais) entre 56 estudantes de Educação Física de uma universidade pública do Noroeste do Paraná, Brasil. Os indicadores avaliados incluíram nível de atividade física, índice de massa corporal (IMC), tempo de tela, deslocamento ativo, iniciativa de mudança de peso e participação esportiva. A maioria dos estudantes apresentou comportamentos saudáveis, como IMC normal (76,8%), prática regular de atividade física (91,1%), comportamento ativo (69,3%) e iniciativa de mudança de peso (84,9%). Frequências menores foram observadas para baixo tempo de tela (19,6%), deslocamento ativo (39,3%) e participação esportiva no ensino médio (14,3%), na universidade (28,6%) e em atividades extracurriculares (30,4%). Não foram encontradas diferenças significativas nos indicadores entre turnos de estudo ou anos acadêmicos. Conclui-se que, apesar do perfil geral saudável, persistem comportamentos de risco, o que destaca a necessidade de ações contínuas de promoção da saúde no ambiente acadêmico.

Descritores: estilo de vida, atividade física, estudantes universitários, saúde, comportamento sedentário

INTRODUCTION

The transition to university brings significant changes, and the lifestyle adopted during this period may have lasting effects on health and well-being^{1,2}. Lifestyle habits are shaped before adulthood and are influenced by social and environmental factors^{3,4}. In the university context, studies report an increase in risk behaviors, including unhealthy eating, inadequate sleep, irregular physical activity, use of psychoactive substances, unprotected sexual practices, low health monitoring, and self-medication⁵⁻⁸.

Sedentary behaviors and unhealthy habits can negatively impact body composition and contribute to non-communicable chronic diseases, especially cardiovascular diseases, which are significant causes of mortality^{9,10}. Most young people do not meet recommended levels of physical activity, and this decline is more pronounced between late adolescence and early adulthood^{11,12}. Conversely, engaging in physical activity and sports during childhood and adolescence may influence maintaining active habits in higher education, although evidence on this relationship remains limited¹³⁻¹⁵.

Despite this, few studies have examined how lifestyle indicators differ according to academic characteristics—such as study shift and academic year—particularly among Physical Education students, who are expected to exhibit healthier behaviors due to their training environment. Thus, this study aimed to analyze the association between active lifestyle indicators, study shifts, and academic years among Physical Education students.

METHODS

A cross-sectional, quantitative, analytical study was conducted with students from a public university in the northwest region of Paraná to evaluate health-related lifestyle habits and physical activity. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Metropolitan College of Maringá under opinion number 3.221.997.

The total student population at the institution was 17.062 individuals enrolled across 52 undergraduate programs. The sample consisted of 56 Physical Education students selected through non-probabilistic convenience sampling, intentionally including only those present on the day of data collection and who voluntarily agreed to participate. Although convenience sampling does not ensure representativeness of the entire student body, it is commonly used

in exploratory studies of behavioral characteristics and provides practical feasibility for initial investigations.

The stratification process considered the whole structure of the Physical Education program, intentionally including students from both the bachelor's and licensure tracks, across the 1st to 5th years, and enrolled in either full-time or evening classes. This ensured proportional participation from all academic segments.

Inclusion criteria were: (a) being regularly enrolled in the Physical Education program; (b) being present in the classroom on the day of data collection; and (c) voluntarily agreeing to participate.

Exclusion criteria were: (a) returning incomplete questionnaires; (b) not providing essential variables for analysis; or (c) declining participation.

Data collection was conducted using self-administered questionnaires. Students received standardized instructions from trained collaborators, and the average completion time was 45 minutes. All questionnaires were anonymous.

Before the data collection phase, the research team underwent a 30-day training period. The independent variables analyzed included: level of physical activity, sex, year of study, study shift, screen time, type of transportation, initiative for weight change, BMI, age range, high school sports participation, extracurricular sports participation, and university sports participation. For analytical purposes, categorical variables were dichotomized (1 = yes; 2 = no).

Body mass (kg) and height (cm) were used to calculate BMI (kg/m^2). The WHO classification for overweight and obesity was applied¹⁶. Screen time (ST) was measured by evaluating total device usage, separating sedentary screen time (television and video games) from interactive time (computers, tablets, smartphones, and laptops) to avoid overlapping measures. Values below four hours were considered low screen time¹⁷.

Physical activity level was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-8, short version), validated for Brazil¹⁸, which classifies individuals as active, irregularly active, or sedentary based on weekly minutes of moderate-to-vigorous physical activity.

Regarding statistical procedures, the database was checked for errors, and the Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normality, which guided the choice of inferential methods. For comparing continuous variables between two groups, the independent t-test was selected due to its robustness to normality assumptions. For categorical variables, the Chi-square test with Yates' correction for continuity was used because it is most appropriate for dichotomous

categories and medium-sized samples. A 95% confidence level ($p < 0.05$) was adopted. Analyses were performed using SPSS version 23.0.

RESULTS

The study included 56 Physical Education students (27 men and 29 women). As shown in Table 1, men and women differed significantly only in weight and height, while other anthropometric and behavioral indicators were similar between sexes.

Table 1. "Comparison between sexes of Physical Education university students from a university in Northwestern Paraná.

Variables	Male (n=27)	Female (n=29)	p
Age (years)	22.1±4.4	21.0±2.6	0.099
Weight (kg)	73.7±10.6	63.9±13.9	0.004*
Height (cm)	177.9±6.7	164.1±6.0	<0.001*
BMI (kg/m ²)	23.3±3.1	23.6±4.4	0.513
Screen time (hours)	2.0±1.7	2,7±1.8	0.386

*BMI: Body Mass Index; *Significance level greater than 95%.

In Table 2, lifestyle indicators did not differ between full-time and evening students. Overall, the sample showed predominantly healthy patterns for BMI classification, active behavior, regular physical activity, and weight-change initiative. In contrast, lower engagement was observed in active commuting, low screen time, and sports participation across different life stages.

Table 2. Active lifestyle indicators by class shifts among Physical Education university students from a university in Northwestern Paraná.

Variables	Full-time (n=26)	Evening (n=30)	Total (n=56)
Normal BMI	21 (80.8)	22 (73.3)	43 (76.8)
Low screen time	5 (19.2)	6 (20.0)	11 (19.6)
Active behavior	20 (76.9)	19 (63.3)	39 (69.6)
Active transportation	9 (34.6)	13 (43.3)	22 (39.3)
PA practice	23 (88.5)	28 (93.3)	51 (91.1)
SPH	5 (19.2)	3 (10.0)	8 (14.3)
US	8 (30.8)	8 (26.7)	16 (28.6)
OCS	8 (30.8)	9 (30.0)	17 (30.4)
WCI	21 (87.5)	24 (82.8)	45 (84.9)

PA: physical activity; OCS: off-campus sports; US: university sports; BMI: body mass index; WCI: weight change initiative; SPH: Sports participation in high school.

Table 3 shows that no lifestyle indicators differed significantly between students in early and later academic years. These findings suggest a relatively homogeneous lifestyle profile across the program, regardless of educational progression.

Tabela 3. Associação de indicadores de estilo de vida ativo e anos iniciais/finais de universitários do curso de Educação Física de uma universidade do Noroeste do Paraná.

	Early years	Final years	P
Normal BMI	24 (80.0)	19 (73.1)	0.752
Low screen time	7 (23.3)	4 (15.4)	0.517
Active behavior	12 (85.7)	8 (61.5)	0.384
Active transportation	13 (44.8)	9 (34.6)	0.589
PA practice	28 (93.3)	23 (88.5)	0.655
SPH	6 (20.0)	2 (7.7)	0.263
US	11 (36.7)	5 (19.2)	0.236
OCS	10 (33.3)	7 (26.9)	0.772
WCI	25 (89.3)	20 (80.0)	0.453

PA: physical activity; OCS: off-campus sports; US: university sports; BMI: body mass index; WCI: weight change initiative; SPH: Sports participation in high school.

DISCUSSION

The objective of this study was to examine the association between active lifestyle indicators, study shifts, and academic years among Physical Education students from a public university in Northwestern Paraná. The findings revealed a relatively homogeneous lifestyle profile across the sample, with a high prevalence of positive indicators—such as regular physical activity, active behavior, and normal BMI—contrasted with low engagement in active commuting, limited participation in sports across life stages, and elevated screen time. Notably, none of the indicators differed significantly between study shifts or academic years.

The lack of significant differences between full-time and evening students, as well as between early and later academic years, suggests that lifestyle behaviors may be shaped more by shared environmental and institutional factors than by academic segmentation. In Physical Education programs, curricular exposure to topics such as anatomy, exercise physiology, training methods, and health promotion occurs throughout the entire course structure, which may partly standardize students' knowledge and attitudes toward physical activity. Additionally, cohesion between peer groups and cultural norms within the field—such as valuing exercise, body awareness, and sports participation—may contribute to a relatively uniform health behavior profile, regardless of year or shift.

These findings align with previous national studies indicating that students in health-related fields often exhibit higher physical activity levels than students from other programs^{19,20}. International literature also supports this trend: research conducted in Europe, North America, and Asia consistently shows that Exercise Science and Physical Education students tend to engage in more active behaviors than the general university population, both due to their academic training and the practical nature of their coursework^{21,22}. However, the current study reinforces that greater knowledge does not guarantee comprehensive adoption of healthy

lifestyle habits, as risk behaviors—such as excessive screen exposure, insufficient active commuting, and low ongoing sports participation—persist despite their training²³.

The limited engagement in sports during high school, university life, and extracurricular contexts deserves attention. Studies show that sports participation during adolescence is a strong predictor of lifelong physical activity²⁴. Yet, the low rates observed here suggest that many students enter university without a consolidated sports trajectory. This pattern is also reported in international surveys, where declines in sports participation during late adolescence are associated with academic pressures, reduced availability of structured programs, and environmental constraints. Thus, universities may need to reinforce structured and accessible sports opportunities to counteract this decline.

Environmental and institutional factors likely contributed to the patterns observed. In Brazil, barriers to active transportation—such as safety concerns, inadequate sidewalks or bike lanes, and long urban distances—are well documented²⁵⁻²⁷ and may explain the low rate of active commuting observed here. At the institutional level, Physical Education programs often involve practical classes held in dispersed locations (gyms, labs, sports fields), which may inadvertently promote motorized commuting rather than walking or cycling. Moreover, the university environment itself may not systematically encourage active mobility through infrastructure or policy initiatives. These contextual elements help explain why certain healthy behaviors are present (e.g., regular physical activity), while others remain limited (e.g., active transportation and sports involvement).

The elevated screen time observed, particularly among women, is consistent with global trends indicating a rapid increase in digital consumption among young adults. Although screen exposure is widely recognized as a sedentary behavior associated with cardiometabolic and psychosocial risks^{28,29}, it has also become embedded in academic routines, social interaction, and leisure practices. Thus, interventions aimed at reducing sedentary behavior may require more nuanced approaches that address not only individual choices but also educational and technological demands.

The absence of differences between early and later academic years may also reflect a lack of progressive curricular influence on lifestyle habits. Although Physical Education programs offer extensive content on exercise and health, these concepts may not translate into behavior change without intentional pedagogical strategies. International research suggests that health knowledge alone has a limited impact on behavior unless accompanied by experiential learning, motivational components, and environmental support. This finding signals an opportunity for programs to incorporate structured health promotion initiatives targeting their own students.

This study has limitations, including a small, non-probabilistic sample restricted to a single institution, which limits generalizability. Additionally, the use of self-administered questionnaires may introduce recall and social desirability bias, potentially influencing estimates of physical activity and other behaviors. Nonetheless, the study provides relevant data on an underexplored area, highlighting the need for comprehensive approaches to lifestyle promotion in university contexts.

Future research should include multisite samples, objective measures of physical activity, and evaluations of environmental and curricular influences to better understand the complex determinants of health behaviors among university students.

CONCLUSION

Contrary to what is typically reported for the general young adult population, this study found a higher prevalence of positive lifestyle behaviors among Physical Education students, particularly in terms of adequate BMI, regular physical activity, active behavior, and engagement in weight management initiatives. These patterns suggest that being part of an academic environment centered on physical activity may positively influence certain health-related behaviors.

Nonetheless, high screen time, low adherence to active transportation, and limited participation in sports across high school, university, and extracurricular settings persist as concerning behaviors in this population. Additionally, the absence of significant differences between study shifts and academic years indicates a relatively consistent lifestyle profile throughout the program, highlighting the need for health promotion strategies that encompass the entire student body.

From a practical perspective, the findings reinforce the importance of institutional policies to reduce sedentary behaviors—especially screen time—and to promote active transportation as part of daily routines. Universities could benefit from implementing structural and educational initiatives that facilitate safe and accessible active commuting and encourage continued engagement in physical activity.

Future research should expand the sample size, include students from different institutions and regions, and adopt objective measures of physical activity and sedentary behavior to strengthen the validity and generalizability of the findings. Longitudinal studies may also help clarify how lifestyle habits evolve from university training into professional life.

REFERENCES

1. Worsley JD, Harrison P, Corcoran R. Bridging the Gap: Exploring the Unique Transition From Home, School or College Into University. *Front Public Health*. 2021 Mar 17;9:634285. doi: 10.3389/fpubh.2021.634285.
2. Timmis MA, Hibbs A, Polman R, Hayman R, Stephens D. Previous education experience impacts student expectation and initial understanding of transitioning into higher education. *Front Educ*. 2024; 9. doi: 10.3389/feduc.2024.1479546.
3. Boylan JM, Cundiff JM, Jakubowski KP, Pardini DA, Matthews KA. Pathways Linking Childhood SES and Adult Health Behaviors and Psychological Resources in Black and White Men. *Ann Behav Med*. 2018 Nov 12;52(12):1023-1035. doi: 10.1093/abm/kay006.
4. Singh B, Murphy A, Maher C, Smith AE. Time to Form a Habit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Behaviour Habit Formation and Its Determinants. *Healthcare (Basel)*. 2024 Dec 9;12(23):2488. doi: 10.3390/healthcare12232488.
5. Kwan MY, Arbour-Nicitopoulos KP, Duku E, Faulkner G. Patterns of multiple health risk-behaviours in university students and their association with mental health: application of latent class analysis. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2016 Aug;36(8):163-70. doi: 10.24095/hpcdp.36.8.03.
6. Guedes DP, de Lima KA, Dos Santos Silva AL. Prevalence and Correlates of Health Risk Behaviors among University Students from a State in the Southern Region of Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 May 11;21(5):612. doi: 10.3390/ijerph21050612.
7. Smith H, Azar M and Xu G. Risky Behaviors Amongst Medical Students Within the United States. *MedEdPublish*. 2025, 15:3 doi: <https://doi.org/10.12688/mep.20614.2>.
8. Behzadifar M, Behzadifar M, Aryankhesal A, Ravaghi H, Baradaran HR, Sajadi HS, Khaksarian M, Bragazzi NL. Prevalence of self-medication in university students: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2020 Jul 23;26(7):846-857. doi: 10.26719/emhj.20.052.
9. Vainshelboim B, Bopp CM, Wilson OWA, Papalia Z, Bopp M. Behavioral and Physiological Health-Related Risk Factors in College Students. *Am J Lifestyle Med*. 2019 Aug 28;15(3):322-329. doi: 10.1177/1559827619872436.
10. Cicekli I, Gokce Eskin S. High prevalence and co-occurrence of modifiable risk factors for non-communicable diseases among university students: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2025 Jan 8;12:1484164. doi: 10.3389/fpubh.2024.1484164.
11. Aira, T., Vasankari, T., Heinonen, O.J. et al. Physical activity from adolescence to young adulthood: patterns of change, and their associations with activity domains and sedentary time. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;85. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01130-x>.
12. Brown, C.E.B., Richardson, K., Halil-Pizzirani, B. et al. Key influences on university students' physical activity: a systematic review using the Theoretical Domains Framework and the COM-B model of human behaviour. *BMC Public Health*. 2024; 418. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17621-4>.
13. Feter N, Leite JS, Weymar MK, Dumith SC, Umpierre D, Caputo EL. Physical activity during early life and the risk of all-cause mortality in midlife: findings from a birth cohort study. *Eur J Public Health*. 2023; 33(5):872–7. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad084>.
14. Malina RM. Tracking of physical activity and physical fitness across the lifespan. *Res Q Exerc Sport*. 1996 Sep;67(3 Suppl):S48-57. doi: 10.1080/02701367.1996.10608853.
15. Batista MB, de Freitas MCM, Romanzini CLP, Barbosa CCL, Shigaki GB, Fernandes RA, Romanzini M, Ronque ERV. Sports participation in childhood and adolescence and physical activity intensity in adulthood. *PLoS One*. 2024 May 2;19(5):e0299604. doi: 10.1371/journal.pone.0299604.

16. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2004. (WHO Technical Report Series, No. 894).
17. Zablotsky B, Arockiaraj B, Haile G, Amanda E. Daily Screen Time Among Teenagers: United States, July 2021–December 2023. NCHS Data Brief. 2024; 513.
18. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Rev Bras Ativ Fís Saúde. 2012;17(1):5-18.
19. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
21. Castro JBP. Faça o que eu digo, mas não o que eu faço: uma análise de discurso sobre práticas alimentares e corporais entre graduandos em Educação Física e Nutrição [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2014.
22. Fialho A, Montezi AV, Ambrosio FF, Aiello-Vaisberg TMJ. O imaginário coletivo de estudantes de educação física sobre vida saudável. Rev Bras Ciênc Esporte. 2014; 36(3): 626-31.
23. Nagata JM, Lee CM, Lin F, Ganson KT, Pettee Gabriel K, Testa A, Jackson DB, Dooley EE, Gooding HC, Vittinghoff E. Screen Time from Adolescence to Adulthood and Cardiometabolic Disease: a Prospective Cohort Study. J Gen Intern Med. 2023 Jun;38(8):1821-1827. doi: 10.1007/s11606-022-07984-6.
24. Haghighi P, Siri G, Soleimani E, Farhangi MA, Alesaeidi S. Screen time increases overweight and obesity risk among adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis. BMC Prim Care. 2022 Jun 28;23(1):161. doi: 10.1186/s12875-022-01761-4.
25. Araujo RHO, Werneck AO, Barboza LL, Silva ECM, Silva DR. The moderating effect of physical activity on the association between screen-based behaviors and chronic diseases. Sci Rep. 2022 Sep 5;12(1):15066. doi: 10.1038/s41598-022-19305-2.
26. Hagel BE, Macpherson A, Howard A. et al. The built environment and active transportation safety in children and youth: a study protocol. BMC Public Health. 2019; 728. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7024-6>
27. Prince SA, Lancione S, Lang JJ, Amankwah N, Groh M, Garcia AJ, et al. Are people who use active modes of transportation more physically active? An overview of reviews across the life course. Transport Reviews. 2021;42(5): 645–71. doi: <https://doi.org/10.1080/01441647.2021.2004262>
28. Nosova EV, Yen P, Chong KC, Alley HF, Stock EO, Quinn A, Hellmann J, Conte MS, Owens CD, Spite M, Grenon SM. Short-term physical inactivity impairs vascular function. J Surg Res. 2014 Aug;190(2):672-82. doi: 10.1016/j.jss.2014.02.001.
29. Oliveira, Heleise F., et al. Estresse e qualidade de vida de estudantes universitários. Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida-CPAQV Journal7.2 (2015).

CONTATO

Daniel Oliveira: d.vicentini@hotmail.com

Exercise-Based Interventions for Older Adults with Intellectual Disabilities

Intervenções Baseadas em Exercícios para Idosos com Deficiência Intelectual

Carolyn de Moraes Knupp^a, Gabriela Veiga dos Santos^b, Ricardo Alexandre Carminato^c, Elaine Cristina Costa Lopes^d, Ariana Ferrari^e, Renato Augusto Mariotto^f, Talita Cezareti da Silva^g, Daniel Vicentini de Oliveira^h

a: Bacharel em Fisioterapia. Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Brasil

b: Bacharel em Fisioterapia. Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Brasil

c: Doutor em Educação Física. Universidade Estadual de Maringá – UEM, Brasil

d: Mestra em Promoção da saúde. Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Brasil

e: Doutora em Oncologia. Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Brasil

f: Mestre em Promoção da Saúde - Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Brasil

g: Mestra em Ciências Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiologia – Brasil

h: Doutor em Gerontologia. Universidade Estadual de Maringá – UEM, Brasil

ABSTRACT

Despite the growing number of older adults with intellectual disabilities (ID) worldwide, this group often remains underserved in health promotion strategies, particularly regarding physical activity. This article discusses the benefits of physical exercise for older adults with ID, based on a theoretical, descriptive, and reflective literature review. The findings highlight that regular physical exercise, especially when adapted, significantly improves muscle strength, balance, flexibility, functional capacity, and overall quality of life. Beyond physical benefits, exercise has a positive impact on mental health by reducing symptoms of depression, anxiety, and social isolation. It also supports developing and preserving cognitive functions, such as memory, attention, and decision-making. However, the lack of specific public policies, limited availability of qualified professionals, and insufficient inclusive environments remain significant barriers to participation in exercise programs. The study concludes that physical exercise is essential for promoting healthy and active aging in older adults with ID. Therefore, developing strategies that expand access to safe, inclusive, and professionally guided physical activity programs for this population is crucial.

Descriptors: intellectual disability, physical exercise, quality of life

RESUMO

Apesar do crescente número de idosos com deficiência intelectual (DI) em todo o mundo, esse grupo frequentemente permanece pouco atendido em estratégias de promoção da saúde, especialmente no que diz respeito à atividade física. Este artigo discute os benefícios do exercício físico para idosos com DI, com base em uma revisão de literatura teórica, descritiva e reflexiva. Os achados destacam que a prática regular de exercícios físicos, especialmente quando adaptados, melhora significativamente a força muscular, o equilíbrio, a flexibilidade, a capacidade funcional e a qualidade de vida geral. Além dos benefícios físicos, o exercício tem impacto positivo na saúde mental ao reduzir sintomas de depressão, ansiedade e isolamento social. Também contribui para o desenvolvimento e a preservação de funções cognitivas, como memória, atenção e tomada de decisão. Contudo, a falta de políticas públicas específicas, a disponibilidade limitada de profissionais qualificados e a insuficiência de ambientes inclusivos permanecem como barreiras significativas à participação em programas de exercício. O estudo conclui que o exercício físico é essencial para promover um envelhecimento saudável e ativo em idosos com DI. Portanto, é crucial desenvolver estratégias que ampliem o acesso a

programas de atividade física seguros, inclusivos e conduzidos por profissionais qualificados para essa população.

Descritores: deficiência intelectual, exercício físico, qualidade de vida

INTRODUCTION

Individuals with intellectual disabilities (ID) face significant challenges across multiple domains, including communication, social participation, functional autonomy, and health management. ID is defined by marked limitations in intellectual functioning and adaptive behavior, emerging before the age of 18 and affecting conceptual, social, and practical skills¹. With the demographic increase of adults aging with ID, these challenges become more pronounced, as aging-related physiological decline interacts with pre-existing developmental limitations, intensifying risks such as frailty, reduced mobility, social exclusion, and early onset of chronic conditions^{2,3}.

Despite the well-established benefits of physical exercise for the general older population—including improved physical function, reduced chronic disease burden, and enhanced mental health⁶—older adults with ID remain markedly underserved in physical activity programs. Barriers such as limited accessibility, scarcity of professionals trained in adapted exercise, and insufficient inclusive environments hinder participation⁷. Moreover, the scientific literature remains fragmented, with relatively few studies focusing specifically on adapted exercise interventions for aging individuals with ID⁸, revealing a gap in evidence-based guidelines.

Given this scenario, a central problem emerges: to what extent do existing physical exercise interventions effectively promote physical, cognitive, and psychosocial outcomes in older adults with ID?

Thus, this study aims to review and synthesize the available evidence on adapted physical exercise for older adults with ID, examining its effectiveness and identifying the benefits, limitations, and gaps that inform future research and practice.

METHODS

This study is a narrative literature review, adopting a theoretical, descriptive, and reflective approach to discuss the available evidence on physical exercise interventions for older adults with ID. A narrative review was chosen because the existing literature on this topic is still scarce, heterogeneous, and fragmented, making it unsuitable for systematic methods that require strict and reproducible protocols. This type of review allows for a broader and more integrative synthesis, contextualizing findings and discussing conceptual, practical, and methodological gaps in the field.

Although narrative reviews do not follow rigid criteria regarding study identification, selection, or quantification, efforts were made to ensure transparency in the search process. The literature search was conducted between January and March 2024, using the databases PubMed, SciELO, and Google Scholar. The following keywords and their combinations were used: “intellectual disability”, “older adults”, “aging”, “physical exercise”, “physical activity”, “adapted exercise”, “functional capacity”, “health promotion”. No restrictions on publication year were applied, as the aim was to capture both classical references and recent contributions relevant to the topic.

Because this is a narrative—not systematic—review, a formal count of all studies identified and excluded was not performed, which aligns with the methodological flexibility inherent to this review design. Publications in Portuguese and English available in full were considered. Inclusion criteria comprised materials that directly or indirectly addressed: (1) physical exercise or physical activity in older adults with ID; (2) aging-related changes in this population; or (3) barriers, facilitators, and health outcomes related to exercise participation. Dissertations, theses, conference abstracts, and materials not aligned with the study objectives were excluded.

Data analysis was descriptive and qualitative. Extracted information was grouped into thematic categories to support a critical discussion regarding the benefits, limitations, challenges, and recommendations surrounding physical exercise for older adults with ID.

RESULTS AND DISCUSSION

In narrative literature reviews, results and discussion are commonly presented together to allow an integrated, interpretative synthesis of findings. Consistent with this approach, the present section organizes the evidence into thematic dimensions—physical, cognitive, emotional, and social—highlighting their interconnections and implications for practice.

The literature consistently demonstrates that physical exercise promotes significant physiological benefits in older adults with ID, particularly regarding cardiorespiratory fitness, muscular strength, flexibility, and balance. These improvements are crucial for reducing the risk of falls, mitigating functional decline, and preventing complications such as sarcopenia, joint stiffness, orthopedic deformities, and metabolic disorders^{9–12}. Regular physical activity also supports independence in activities of daily living, an essential aspect of healthy aging in this population.

Structured resistance training, balance-focused programs, and moderate-intensity aerobic exercise have shown favorable outcomes. Low-impact modalities—such as aquatic exercise

and Tai Chi Chuan—offer additional advantages due to their accessibility and lower biomechanical stress¹⁶.

Evidence indicates that physical exercise contributes to maintaining and improving cognitive functions, including attention, memory, processing speed, and decision-making¹³. Programs integrating motor and cognitive demands, such as dual-task training and motor circuits that require reaction to stimuli, have demonstrated particularly strong effects on cognitive engagement and performance¹⁴. These findings highlight exercise as a potential strategy to slow cognitive decline and support adaptive behavior.

The mental health benefits of exercise are well established. Participation in regular physical activity is associated with improved mood, reduced symptoms of anxiety and depression, and enhanced emotional regulation. Blick et al.¹⁵ report that older adults with ID who engage in structured exercise programs show increased self-esteem, reduced self-injurious behaviors, and greater psychological stability. These effects are partly attributed to neurochemical responses, such as increased release of endorphins and dopamine.

Group-based exercise plays a central role in promoting social inclusion, improving communication skills, and strengthening interpersonal connections¹⁶. Social isolation—a common challenge for older adults with ID—is significantly reduced when they engage in consistent physical activity. Family and caregiver involvement emerges as a strong facilitator of adherence, enhancing motivation and supporting routine participation^{17, 18}.

Despite the benefits, persistent structural and societal barriers remain. Limited accessibility, scarcity of adapted programs, insufficient training among professionals, and lack of inclusive public policies restrict opportunities for engagement¹⁹. These barriers underscore the need for systemic interventions that ensure equitable access to exercise opportunities for this population.

Overall, physical exercise functions as a multidimensional health intervention that simultaneously influences physical, cognitive, emotional, and social domains. This integrative effect reinforces the role of physical activity as a cornerstone for promoting active and healthy aging in older adults with ID²⁰. Strengthening public policies, expanding professional development, and fostering community and family participation are essential strategies to improve adherence and program sustainability.

CONCLUSION

This study reinforces the essential role of regular, adapted physical exercise in promoting

physical, cognitive, emotional, and social well-being among older adults with intellectual disabilities (ID). The evidence indicates that exercise enhances strength, balance, flexibility, and functional capacity, while also reducing symptoms of anxiety and depression, preventing chronic diseases, and mitigating social isolation—key determinants of healthy and active aging.

Despite these benefits, important gaps persist in the scientific literature. The available studies are predominantly cross-sectional, small-scale, or heterogeneous in methodology, limiting the generalization of findings. There is a pressing need for randomized controlled trials, longitudinal cohort studies, and investigations assessing dose–response relationships to better understand the specific types, intensities, and frequencies of exercise that yield optimal outcomes for this population. Additionally, research examining implementation barriers, adherence predictors, and cost-effectiveness analyses could substantially contribute to informing public policies and guiding the allocation of resources toward inclusive physical activity programs.

Future studies should also explore the development and testing of standardized adapted exercise protocols, examine the role of family and caregiver involvement, and evaluate technology-assisted interventions, such as tele-exercise and digital monitoring tools, which may expand accessibility for older adults with ID.

In summary, while physical exercise is a central intervention for fostering independence, functionality, and quality of life in older adults with ID, advancing the field requires more rigorous and comprehensive research efforts. Strengthening the scientific evidence will support the development of effective, scalable, and sustainable exercise-based strategies that address the complex needs of this growing population.

REFERENCES

1. American Association On Intellectual And Developmental Disabilities. Intellectual disability: definition, classification, and systems of supports. 12th ed. Washington: AAIDD; 2021.
2. El Mrayyan N, Holmgren M, Ahlström G. Healthy ageing for older adult people with intellectual disability: a scoping review. *Arch Public Health*. 2025;83(55). doi: 10.1186/s13690-025-01528-0.
3. Portella MR, Colussi EL, Girard M. Percepções de envelhecimento e velhice entre adultos com deficiência intelectual. *Revista Deficiência Intelectual*. 2015;5(9):3-10.
4. Kreinbucher-Bekerle C, Ruf W, Bartholomeyczik A, Wieber F, Kiselev N. Recommending physical activity for people with intellectual disabilities: the relevance of public health guidelines, physical activity behaviour and type of contact. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(8):5544. doi: 10.3390/ijerph20085544.
5. Calders P, Elmahgoub S, de Mettelinge TR, Vandenbroeck C, Dewandele I, Rombaut L, et al. Effect of combined exercise training on physical and metabolic fitness in adults with intellectual disability: a controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011;25(12):1097-108. doi: 10.1177/0269215511407221.

6. Agbangla NF, Séba MP, Bunlon F, Toulotte C, Fraser SA. Effects of physical activity on physical and mental health of older adults living in care settings: a systematic review of meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(13):6226. doi: 10.3390/ijerph20136226.
7. Brown I. A review of the literature on the quality of life of people with developmental disabilities. *Disabil Rehabil*. 2011;33(5):253-68.
8. Draheim CC, Williams DP, McCubbin JA. Prevalence of physical inactivity and recommended physical activity in community-based adults with mental retardation. *Ment Retard*. 2002;40(6):436-44.
9. Oviedo GR, Javierre C, Font-Farré M, Ventura J, Guerra-Balic M, Torralba R, et al. Intellectual disability, exercise and aging: the IDEA study: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2020;20:1266. doi: 10.1186/s12889-020-09353-6.
10. Ghattas YS, Cassinat J, Foley Davelaar CM. The effect of increasing exercise in the intellectually disabled community. *J Intellect Disabil*. 2023;28(4):962-75. doi: 10.1177/17446295231199805.
11. Vancampfort D, Van Damme T, Firth J, Stubbs B, Schuch F, Suetani S, et al. Physical activity correlates in children and adolescents, adults, and older adults with an intellectual disability: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2022;44(16):4189-200. doi: 10.1080/09638288.2021.1909665.
12. McDermott S, McCarron M, Burke E, McCallion P, O'Donovan MA. Enabling older adults with intellectual disability to become physical activity leaders in their community: pilot study. *J Intellect Disabil*. 2024;28(3):706-22. doi: 10.1177/17446295231177190.
13. Castro LH, Silva TR, Mendes AG, Almeida R, Souza RM. Impactos do exercício físico em idosos com deficiência intelectual. *J Aging Phys Act*. 2013;21(2):115-23.
14. Jardim NYV, Bento-Torres NVO, Costa VO, Carvalho JPR, Pontes HTS, Tomás AM, et al. Dual-task exercise to improve cognition and functional capacity of healthy older adults. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:589299. doi: 10.3389/fnagi.2021.589299.
15. Blick RN, Saad A, Goreczny AJ, Sorokin N, Shugrue N. Effects of declared levels of physical activity on quality of life of individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2015;37:223-9.
16. Racz A, Kurkowska A, Szymczyk D, Markiewicz A, Sadowska D. Assessment of physical activity level in adults with intellectual disabilities: users of habilitation programs. *Sports Med*. 2018;48(5):1123-33.
17. Jung L, Marques A, Kalinoski A. Barreiras e facilitadores para a atividade física das pessoas com déficit intelectual. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2017;22(4):362-72.
18. Gorla JI, Silva CB, Reis RM, Silva MB. Benefícios da atividade física para populações especiais. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2008;12(4):7-16.
19. van Schijndel-Speet M, Evenhuis HM, van Wijck R, van Empelen P, Ehteld MA. Facilitators and barriers to physical activity as perceived by older adults with intellectual disability. *Intellect Dev Disabil*. 2014;52(3):175-86. doi: 10.1352/1934-9556-52.3.175.
20. Carmeli E, Orbach I, Zinger-Vaknin T, Morad M, Merrick J. Physical Training and Well-being in Older Adults with Mild Intellectual Disability: A Residential Care Study. *JARID*. 2008;11. doi: /10.1111/j.1468-3148.2007.00416.x.

CONTATO

Daniel Oliveira: d.vicentini@hotmail.com

Estudo Observacional Retrospectivo

Achados ultrassonográficos de esplenomegalia e associação com parâmetros hematológicos em cães

Ultrasonographic findings of splenomegaly and association with hematological parameters and research for hemoparasites in dogs

Ana Laura Freitas Alencar^a, Mylenna Iviná Almeida Ferreira^b, Heloísa Pinto de Godoy Siqueira^c, Wilson Gonçalves de Faria Júnior^d, Daniel Dourado Guerra Segundo^e, André Luiz Baptista Galvão^f, Everton Ferreira Lima^g

a: Médica Veterinária aprimorada em Clínica Médica de Pequenos Animais e pós-graduada em Diagnóstico por Imagem - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

b: Médica Veterinária aprimorada em Clínica Médica de Pequenos Animais - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

c: Professora Doutora em Medicina Veterinária Preventiva - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

d: Professor Doutor em Zootecnia - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

e: Professor Mestre em Cirurgia e Clínica Veterinária - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

f: Professor Doutor em Clínica Médica de Pequenos Animais - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

g: Professor Doutor em Patologia e Toxicologia Veterinária - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista-RR, Brasil

RESUMO

A esplenomegalia é um achado muito comum no exame ultrassonográfico, podendo ocorrer por processos infiltrativos, congestivos, hiperplásicos ou infecciosos. Este trabalho teve como objetivo identificar a frequência da esplenomegalia por meio de imagem ultrassonográfica e associar com parâmetros hematológicos e pesquisa de hemoparasitas em cães atendidos no Complexo Veterinário da Universidade Federal de Roraima. Estatisticamente, baseou-se na avaliação descritiva e analítica, utilizando-se o software Jamovi 2.4.11, aferindo a frequência em tabelas de contingência e o Teste Exato de Fisher. Foram avaliadas 111 fichas clínicas, laudos ultrassonográficos e resultados hematológicos de pacientes no intervalo de janeiro de 2023 a janeiro de 2024. Do total avaliado, 72% (81/111) apresentou esplenomegalia e 28% (30/111) não teve nenhuma alteração. Para as variáveis anemia, trombocitopenia e pesquisa de hemoparasitas, não houve diferença estatística significativa, associadas com a esplenomegalia. Com isso, foi importante observar que a esplenomegalia nos cães precisa ser melhor investigada quanto aos seus fatores causais, sendo sua associação com exames hematológicos e pesquisa de hemoparasitas não diferentes estatisticamente.

Descritores: baço, ecogenicidade, hematozoário, trombocitopenia

ABSTRACT

Splenomegaly is a very common finding on ultrasound examination and may occur due to infiltrative, congestive, hyperplastic or infectious processes. This work aimed to identify the frequency of splenomegaly through ultrasound imaging and associate it with hematological parameters and blood parasite research in dogs treated at the Veterinary Clinical Complex of the Federal University of Roraima. 111 clinical records, ultrasound reports and hematological results of patients were evaluated between January 2023 and January 2024. Of the total evaluated, 72% (81/111) presented splenomegaly and 28% (30/111) absence of splenomegaly. Statistically, it was based on descriptive evaluation and analytical evaluation, using the Jamovi 2.4.11 software, measuring frequency in contingency tables and Fisher's

Exact Test. In this research, splenomegaly was greater in females and adult patients. Furthermore, anemia, thrombocytopenia and blood parasite research were key variables for the work, with no statistically significant difference associated with splenomegaly. Therefore, it was important to note that splenomegaly in dogs needs to be further investigated. Associating it with hematological exams and blood parasite research did not demonstrate a statistically significant difference, often requiring further research into its real cause.

Descriptors: spleen, echogenicity, hematozoa, thrombocytopenia

INTRODUÇÃO

A esplenomegalia é um achado comum no exame ultrassonográfico¹, fazendo-se necessária uma varredura correta e detalhada do órgão. A avaliação e descrição do tamanho do baço é subjetiva, sendo que em cães, o aumento do órgão é observado pelo padrão morfológico, tendo como parâmetro os bordos arredondados. Outro fator importante, é a localização anatômica, pois o baço se estende caudalmente em direção ao lado direito do abdômen², tornando um dos parâmetros para confirmar a esplenomegalia em cães.

A esplenomegalia possui classificações, sendo: infiltrativa; congestiva; hiperplásica; e infecciosa e/ou inflamatória³. A primeira, engloba o aumento do baço que pode ser causado por células neoplásicas ou não neoplásicas, tendo como principais exemplos a hematopoiese extramedular e a leucemia respectivamente⁴.

A Hematopoiese Extramedular (HEM) se caracteriza por formação de células sanguíneas fora da medula óssea, sendo o baço um órgão comum de ocorrência deste processo⁵. Alguns estudos citam que a HEM pode ocorrer sem uma causa específica, sendo até considerada fisiológica em alguns casos⁶. Ainda, sabe-se que a HEM acontece principalmente em animais idosos, como tentativa de cumprir as exigências celulares da circulação sistêmica⁷. Já em casos neoplásicos, o baço é um órgão em que se é muito frequente o encontro de neoplasias primárias ou infiltrados de tumores secundários⁵.

Já a esplenomegalia congestiva se define por afecções na circulação sistêmica e portal, sendo um achado ultrassonográfico comum, ocasionando uma hipertensão generalizada dos vasos esplênicos⁸. Ainda, é possível observar um aumento no calibre da veia cava caudal, veias hepáticas e esplênicas³. A esplenomegalia hiperplásica acontece quando o baço reage contra alguma enfermidade que possa estar destruindo os eritrócitos, aumentando de tamanho e causando hiperplasia dos componentes reticuloendotelial e linfóide, aparecendo ultrassonograficamente aumentado com ecogenicidade preservada⁹. Já na esplenomegalia infecciosa/inflamatória, ocorrem somatórias de hematopoiese extramedular, hiperplasia reticuloendotelial e esplenite plasmocítica-linfocítica, provocando o aumento de baço por alguma ação de um agente infeccioso ou reação inflamatória⁸.

Dentre as causas infecciosas e parasitárias que afetam o baço, destacam-se as hemoparasitoses, as quais são infecções causadas por agentes patogênicos que invadem as células sanguíneas ou órgãos relacionados ao sistema hematológico¹⁰. Nestes casos, a esplenomegalia ocorre devido ao transporte de agentes patogênicos para a polpa vermelha do órgão, os quais sofrem a fagocitose ao chegarem lá¹¹. Tem-se como exemplo a Anaplasmosse, a qual provoca danos plaquetários, consequentemente causando o sequestro esplênico e aumentando o volume do órgão¹². Já na Eriquiose, o microorganismo se multiplica dentro de monócitos circulantes na corrente sanguínea e no sistema monocítico fagocitários do baço¹³.

A ultrassonografia é uma ferramenta de imagem muito utilizada para avaliar detalhadamente o baço e diagnosticar possíveis afecções¹⁴. A ultrassonografia é um método melhor do que o exame físico para a determinação das dimensões do baço, visto que se trata de uma técnica de imagem não invasiva, de fácil execução, objetiva e simplificada¹⁵. Apesar disso, o diagnóstico definitivo dessas lesões proliferativas (hiperplásicas ou neoplásicas primárias ou secundárias) e a diferenciação entre lesões benignas ou malignas requerem avaliação citológica ou histopatológica, cujo material pode ser colhido por diferentes técnicas¹⁶. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi identificar a frequência de esplenomegalia por meio de imagem ultrassonográfica e associar com presença de hemoparasitas e parâmetros hematológicos em cães no Complexo Veterinário da Universidade Federal de Roraima.

MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado na análise de fichas clínicas de cães submetidos à ultrassonografia abdominal no Complexo Veterinário da Universidade Federal de Roraima, no período de janeiro de 2023 a janeiro de 2024. Foram incluídos no estudo fichas clínicas que continham, simultaneamente, laudo ultrassonográfico e resultados de exames hematológicos. Ainda, os dados hematológicos foram obtidos a partir de exames previamente realizados na rotina clínica e registrados nas fichas, não sendo realizados especificamente para este estudo.

Os animais avaliados apresentavam diferentes idades, raças, sexo e estado reprodutivo. Todos passaram previamente por avaliação clínica e, posteriormente, por exame ultrassonográfico abdominal. Os dados hematológicos analisados incluíram contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina e plaquetas, com o objetivo de correlacioná-los com a presença ou ausência de esplenomegalia e com a pesquisa de hemoparasitas.

As informações utilizadas foram obtidas a partir das fichas clínicas, relatórios ultrassonográficos e resultados laboratoriais registrados na rotina de atendimento da unidade.

Após a coleta, os pacientes foram classificados por faixa etária em três grupos: 0 a 1 ano, 1 a 8 anos e acima de 8 anos.

Para a realização do hemograma, foi coletada amostra de sangue periférico. A pesquisa de hemoparasitas foi realizada por meio de esfregaço sanguíneo, utilizando amostras provenientes de sangue periférico e sangue total, com avaliação microscópica para identificação de possíveis hemoparasitas.

A avaliação ultrassonográfica do baço foi realizada com aparelho ECO 6VET (CHISON), utilizando transdutores linear e microconvexo. Considerando que a mensuração esplênica pode apresentar caráter subjetivo, adotou-se como critério para esplenomegalia a presença de bordos arredondados e extensão caudal ao rim esquerdo ou deslocamento em direção ao lado direito do abdômen.

A análise estatística incluiu estatística descritiva, com elaboração de tabelas e gráficos no Microsoft Excel 2019. Para análise inferencial, utilizou-se o software Jamovi versão 2.4.11, por meio de tabelas de contingência e aplicação do Teste Exato de Fisher. Foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Ainda, por se tratar de um estudo retrospectivo, o número amostral foi determinado pela casuística disponível no período analisado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, o número de fichas clínicas avaliadas totalizou 111, sendo que destes 72% (81/111) apresentaram esplenomegalia e 28% (30/111) foram negativos. Estes achados corroboram com Leão¹⁸, que observou, também por meio da ultrassonografia abdominal, a esplenomegalia presente em 74% dos pacientes avaliados e atendidos no setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural da Amazônia. Além disso, Santos Júnior¹⁹, o qual realizou um estudo retrospectivo de alterações ultrassonográficas esplênicas em cães e gatos, a esplenomegalia foi o segundo achado mais prevalente em baço dos cães avaliados na pesquisa. Tais dados, demonstram como a esplenomegalia é um achado comum no diagnóstico por imagem, corroborando com Carvalho³, que cita o aumento de volume esplênico como a alteração mais comumente diagnosticada na ultrassonografia abdominal.

Em relação ao sexo e a esplenomegalia, estatisticamente, apresentaram associação de $p > 0,05$ por meio do Teste de Fischer (1,000) (Tabela 1), não sendo significativo. Isto se assemelha com outros trabalhos, os quais trazem diferença estatística não considerável quando se trata de enfermidade esplênica de qualquer natureza e o sexo dos animais avaliados, de acordo com Dionísio²¹, Bandinelli²² e Figueiredo²³.

Tabela 1. Associação entre esplenomegalia e o sexo de cães atendidos no Complexo Veterinário da UFRR.

Esplenomegalia		SEXO		Total
		Fêmea	Macho	
Negativo	Observado	22	8	30
	% em linha	73 %	27 %	100 %
Positivo	Observado	53	28	81
	% em linha	65 %	35 %	100 %
Total	Observado	75	36	111
	% em linha	68 %	32 %	100 %

Teste Exato de Fisher: $p > 0,05$.

Em relação à faixa etária, 56% (62/111) das fichas clínicas correspondiam a animais entre 1 e 8 anos de idade, enquanto 37% (41/111) eram de animais com mais de 8 anos. Considerando apenas os casos com esplenomegalia, observou-se que a maior frequência ocorreu na faixa etária de 1 a 8 anos, correspondendo a 54% (44/81) dos casos positivos.

No estudo de Figueiredo²³, encontrou-se um maior número de alterações esplênicas em pacientes idosos, (77,83%), diferindo desta pesquisa, que obteve um maior número de ocorrência da esplenomegalia em pacientes adultos. Isto pode ser justificado devido a rotina do Complexo Veterinário que foi a fonte desta pesquisa, visto que no período selecionado a maior casuística foi de animais adultos.

No presente estudo, observou-se maior número de casos positivos para hemoparasitas em comparação aos diagnósticos de esplenomegalia. Esse achado indica que a presença de hemoparasitose não esteve necessariamente acompanhada de aumento esplênico na amostra avaliada. Embora infecções por hemoparasitas possam estar associadas a alterações hematológicas e, eventualmente, a modificações esplênicas descritas na literatura, os dados obtidos não demonstram correspondência direta entre essas variáveis. Dessa forma, a ocorrência de hemoparasitose deve ser interpretada como condição clínica frequente na casuística estudada, mas não como fator determinante isolado para esplenomegalia.

Das 111 fichas clínicas analisadas, 80 apresentavam resultados para pesquisa de hemoparasitas, sendo 12 positivas e 68 negativas. Ao se considerar a associação entre a presença de hemoparasitas e a ocorrência de esplenomegalia, observou-se que, entre os animais positivos para hemoparasitas, 10 apresentavam esplenomegalia e 2 não

apresentavam essa alteração. Entre os animais negativos para hemoparasitas, 53 apresentavam esplenomegalia e 15 não apresentavam aumento esplênico. Apesar da ocorrência de hemoparasitas na amostra avaliada, não foi observada associação estatisticamente significativa com a esplenomegalia (Tabela 2). Esses achados indicam que a presença de hemoparasitas, isoladamente, não foi determinante para o aumento esplênico nos animais estudados, sugerindo a participação de outros fatores etiológicos.

Tabela 2. Associação entre esplenomegalia e pesquisa de hemoparasitas de cães atendidos no Complexo Veterinário da UFRR.

		Pesquisa de Hemoparasitas		
		Positivo	Negativo	Total
Negativo	Observado	2	15	17
	% em linha	12 %	88 %	100 %
Positivo	Observado	10	53	63
	% em linha	16 %	84 %	100 %
Total	Observado	12	68	80
	% em linha	15 %	85 %	100 %

Teste Exato de Fisher: $p > 0,05$.

Muitos esfregaços sanguíneos apresentam baixa sensibilidade²⁶. Tal fato pode justificar a quantidade de pacientes que, apesar da esplenomegalia presente, não positivaram na pesquisa de hemoparasitas. Por outro lado, importante interpretar por meio destes achados a diversidade de diagnósticos diferenciais que a esplenomegalia traz consigo, sendo importante considerar que, ao encontrar aumento do baço, associar com outras enfermidades além das hemoparasitoses, levando em consideração fatores como, hematopoiese extramedular, processos neoplásicos ou, até mesmo, abscessos.

Embora tenha sido observada maior frequência de esplenomegalia em relação à positividade na pesquisa de hemoparasitas, não foi identificada associação estatisticamente significativa entre essas variáveis. Entre os animais positivos para hemoparasitas, 83% (10/12) apresentaram esplenomegalia, enquanto entre os negativos, 77% (53/68) também apresentaram essa alteração. Esses achados indicam que a presença de hemoparasitas não foi um fator determinante para a ocorrência de esplenomegalia na população estudada. Dessa

forma, a ocorrência de aumento esplênico deve ser interpretada de maneira multifatorial, considerando outras possíveis etiologias além das hemoparasitoses. Em um estudo de Campos²⁰, foram avaliados por histopatológicos amostras esplênicas provenientes de pacientes com esplenomegalia. Este autor teve como resultado diferentes motivos deste aumento do órgão, sendo os achados causas neoplásicas (hemangiossarcoma, hemangioma, fibrohistiocitoma maligno, linfoma, leiomiossarcoma, lipossarcoma, carcinoma, plasmocitoma, sarcoma e TVT) e não neoplásicas (hematoma, hiperplasia nodular, esplenite, abscesso e infarto).

Outro fator que pode ter predisposto essa não significância estatística na associação, foi a baixa sensibilidade deste exame e a não padronização da técnica neste estudo, pois a pesquisa de hemoparasita foi realizada, tanto em sangue total, quanto de ponta de orelha, não havendo especificação das amostras. De acordo com Dória²⁴, muitos esfregaços sanguíneos resultam em negativos devido baixa sensibilidade da técnica.

Outros estudos citam a baixa positividade da pesquisa de hemoparasita em seus trabalhos. Em um estudo de Cambuim²⁵ foram avaliados 2.475 cães na cidade de Tatuí – São Paulo, destes apenas 539 positivaram na pesquisa de hemoparasita, representando em porcentagem 21,7%. Já na pesquisa de Silveira²⁶, houve também uma baixa positividade em pesquisa de hemoparasitas em lâmina, sendo de 100 amostras avaliadas, apenas 23 positivaram para alguma hemoparasitose.

Outro fator de comparação, foi a trombocitopenia. Nesta pesquisa, de 81 pacientes que apresentaram esplenomegalia, 21% (17/81) positivaram para trombocitopenia, enquanto 79% (64/81) foram negativos para esta alteração, mesmo apresentando o aumento de baço na ultrassonografia (Figura 1). Ainda, estatisticamente não houve diferença significativa (Tabela 3).

Figura 1. Presença e ausência de trombocitopenia em cães atendidos no Complexo Veterinário da UFRR.

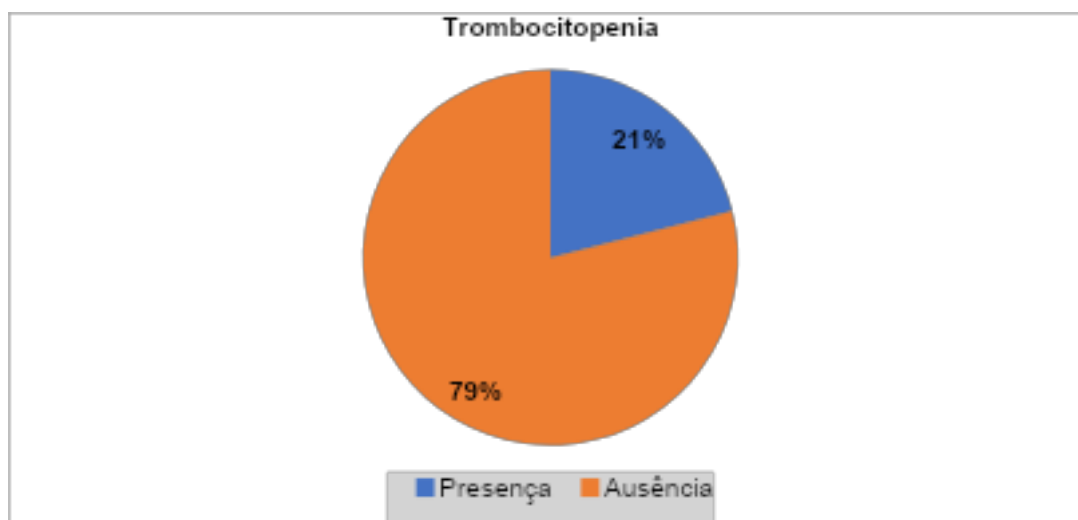


Tabela 3. Associação da esplenomegalia com trombocitopenia em cães atendidos no Complexo Veterinário da UFRR.

Esplenomegalia		Trombocitopenia		
		Positivo	Negativo	Total
Negativo	Observado	2	28	30
	% em linha	7 %	93 %	100 %
Positivo	Observado	17	64	81
	% em linha	21 %	79 %	100 %
Total	Observado	19	92	111
	% em linha	17 %	83 %	100 %

Teste Exato de Fisher: $p > 0,05$.

A trombocitopenia pode ocorrer devido desordens mistas, muitas vezes, relacionados a imunidade ou doenças infecciosas²⁹. Junto a essas causas, fatores como, hemorragias, aumento de consumo ou neoplasias também podem estar associados a trombocitopenia³⁰. Juntamente a isso, as causas da esplenomegalia são principalmente os casos de doença imunomediadas, processos inflamatórios e infecciosos, congestão esplênica, devido o uso de anestésicos ou tranquilizantes, torção esplênica e algumas doenças infiltrativas³¹.

Analisando as causas das duas variáveis citadas, a análise estatística demonstrou a não significância quando há a comparação entre a esplenomegalia com a trombocitopenia. Em casos de hematopoiese extramedular, há uma exigência celular da circulação sistêmica, tanto pelo aumento da necessidade em se ter mais eritrócitos, quanto pela falha na realização desta função pela medula óssea, exigindo mais ainda a função hematopoiética do baço³², podendo ocorrer a esplenomegalia isolada e não necessariamente uma afecção que provoque a redução das plaquetas. No Brasil, esta alteração está menos presente quando comparada com outros países, podendo a *E. canis* causar ou não a trombocitopenia, sendo que sua ausência não significa que a doença não esteja no paciente³³. Sendo assim, é possível perceber que, muitas vezes, o paciente pode sim apresentar casos isolados de

esplenomegalia, porém nem sempre ele irá ter trombocitopenia associada devido o quadro clínico e, principalmente, a fase da doença (se é aguda ou crônica).

Em casos de neoplasias infiltrativas ou processos inflamatórios, por serem consideradas doenças difusas, o baço pode estar aumentado de tamanho³⁴. Em contrapartida, quando se trata das plaquetas, algumas neoplasias, principalmente as mielóides, podem provocar o aumento destas células na circulação sanguínea³⁵ e não sua redução. A produção do fator de necrose tumoral pelos macrófagos altera a superfície de células endoteliais e expõe o colágeno subendotelial a danos nos vasos dos próprios tumores, promovendo uma coagulação inadequada, o que provoca a trombocitose³⁶.

Outra comparação realizada foi a presença de esplenomegalia com a anemia, sendo pelo número de hemácias, hematócrito e hemoglobina. Destes, todas as associações não foram significativas estatisticamente (Teste Exato de Fisher: $p > 0,05$).

Alterações esplênicas podem ser a razão de diversas doenças, sendo o baço considerado um órgão sentinela quando é acometido secundariamente a alguma doença sistêmica¹⁹. Nos casos de hemoparasitoses, por exemplo, é comum ocorrer remoção de eritrócitos alterados e parasitados da corrente sanguínea e serem levados ao baço, causando aumento das dimensões e volume esplênico⁷, demonstrando que a anemia pode estar relacionada com a esplenomegalia em alguns casos.

Concomitantemente a isso, é importante citar a hematopoiese extramedular, a qual, pode provocar esplenomegalia sem anormalidades hematológicas evidentes⁸. A hematopoiese extramedular faz parte da classificação de esplenomegalia infiltrativa não neoplásica³ e já se sabe que esta alteração ocorre principalmente em animais idosos⁷, faixa etária que representa 37% do n desta pesquisa, podendo justificar o grande número de pacientes que apresentaram a esplenomegalia, mas, estatisticamente, não foram significantes quando compara-se com a casuística da anemia.

CONCLUSÃO

A esplenomegalia apresentou alta frequência na casuística avaliada por meio da ultrassonografia abdominal. Entretanto, não foi observada associação estatisticamente significativa entre a presença de esplenomegalia e os parâmetros hematológicos analisados.

Apesar da ocorrência de hemoparasitoses em alguns dos animais avaliados, os dados não indicam que essa condição seja determinante para o aumento esplênico, sugerindo que outros fatores etiológicos possam estar envolvidos. Dessa forma, ressalta-se a importância da

investigação complementar em casos de esplenomegalia, incluindo a associação com diferentes métodos diagnósticos, a fim de se estabelecer a causa subjacente e orientar adequadamente a conduta clínica. Estudos futuros com delineamento prospectivo e métodos diagnósticos mais sensíveis são recomendados para melhor elucidação dessa associação.

REFERÊNCIAS

1. Dobson JM. BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology. 3ª ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association; 2011. p. 304-308.
2. Hecht S. Baço. In: Penninck D, D'Anjou MA, editors. Atlas de Ultrassonografia de Pequenos Animais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 261-278.
3. Carvalho CF. Ultrassonografia em Pequenos Animais. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2020. 468 p.
4. Partington BP, Biller DS. Small Animal Ultrasound. 1st ed. Philadelphia; p. 131-148; 1996.
5. Silva AMB. Caracterização da aparência ecográfica de lesões esplênicas em relação ao seu diagnóstico histopatológico em cães [dissertação]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2022.
6. Spangler WL, Culbertson MR. Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). J Am Vet Med Assoc. 1992;6:829-834.
7. Fry M, McGavin M. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4ª ed. Elsevier; 2007. 1488.
8. Hudson JA. Practical Veterinary Ultrasound. 1st ed. Philadelphia: p. 135-155; 1995.
9. Buergelt CD. Veterinary Medicine. 2002;97(5):338-343.
10. Cabezas-Crus A, Passos LM, Lis K, Fonseca AH, Vancová M, de laFuente J. Ehrlichia minasensis sp. nov., isolated from the tick Rhipicephalus microplus. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66:1426-1430.
11. Zachary J, McGavin M. Bases da Patologia Veterinária. 5ª ed. Elsevier; 2013. 1344 p.
12. Neer T, Harrus S. Canine monocytotropic ehrlichiosis and neorickettsiosis (E. canis, E. chaffeensis, E. ruminantium, N. sennetsu, and N. risticii infections). In: Greene CE, editor. Infectious Diseases of the Dog and Cat. Saint Louis: Saunders Elsevier; 2006. p. 203-230.
13. Accetta EM. Erlichia canis e Anaplasma platys em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758) trombocitopênicos da região dos lagos do Rio de Janeiro. 73f. Dissertação (Mestrado em Patologia e Ciências Clínicas) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2008.
14. Aiello JB, Gomes RA, Pires MP, Costa JC, Silva AL, Lima TR, et al. Características ultrassonográficas do hemangiossarcoma esplênico em cães: revisão. Pubvet. 2023;40(1):85-98.
15. Yaegaschi LY, Costa RM, Silva AS, Almeida LR, Oliveira PR, Santos SL, et al. Qual o melhor método para diagnosticar esplenomegalia em crianças? Rev Pediatria Moderna. 2013;49(8):1-10.
16. Vignoli M, Saunders JH. Image-guided interventional procedures in dog and cat. Vet J. 2010;London: p. 1-10.
17. Brooks MB, Hoenig M, Pineda L, Shulman S, Teixeira L, Lee S, et al. Veterinary Hematology. 6ª ed. Wiley-Blackwell; 2010. 1206 p.

18. Leão AP. Estudo retrospectivo da prevalência das alterações ultrassonográficas em baço de cães e gatos. 2018. 27f. Monografia (Especialista em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém; 2018.
19. Santos JS. Estudo retrospectivo de avaliações ultrassonográficas da bexiga, rins, fígado e baço em cães e gatos. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Bahia; 2019.
20. Campos AG. Estudo retrospectivo das esplenomegalias e avaliação da expressão tecidual de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) nas neoplasias esplênicas em cães. 72f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária) – Universidade de São Paulo, São Paulo; 2010.
21. Dionísio MIM. Prevalência da doença esplênica em cães e sobrevivência após esplenectomia - estudo retrospectivo. 94f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Lisboa, Portugal; 2016.
22. Bandinelli MB, Pavarini SP, Oliveira EC, et al. Estudo retrospectivo de lesões em baços de cães esplenectomizados: 179 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2011;31(8):697-701.
23. Figueiredo RF. Lesões em 224 baços de cães esplenectomizados e avaliação de técnicas alternativas para diagnóstico microscópico prévio. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal da Bahia, Salvador; 2018.
24. Dória RG, Oliveira TMFS, Freitas SH, Araújo R, Valadão CAA, Machado RZ, et al. Investigação clínica e comparação do esfregaço sanguíneo e PCR para diagnóstico de hemoparasitas em equinos de esporte e tração (carroceiros). *Pesqui Vet Bras*. 2016;36(8):724-30.
25. Cambuim L, Antonucci A. Levantamento de hemoparasitos em espécies domésticas da cidade de Tatuí no estado de São Paulo. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*. 2023;27(2):209-212.
26. Silveira AM, Santos JF, Oliveira AC, Lima LF, Carvalho RS, Almeida MB, et al. Levantamento de hemoparasitoses em cães e gatos no Hospital Veterinário Dr. Vicente Borelli – Aracaju – Sergipe. *Pubvet*. 2019;13(1):1-5.
27. Souza CL. Avaliação da trombocitopenia em cães atendidos no Hospital Veterinário da UFSM. 41f. Monografia (Especialista em Patologia Clínica) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul; 2013.
28. Harvey JW. *Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas*. Missouri: Elsevier; 2012.
29. McKenzie CV, Williams RF, Thomson JD, Harrington LJ, Campbell RM, Ferguson DS, et al. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;94:40-43.
30. Cardona A. Registro histopatológico de esplenopatias em cães – estudo retrospectivo num laboratório de referência em Portugal. 2020. 23f. Dissertação (Mestre em Medicina Veterinária) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa; 2020.
31. Moraes MH, Pereira LC, Souza RT, Almeida FN, Castro JP, Oliveira MS, et al. Diretrizes gerais para o diagnóstico e manejo de cães infectados por *Erlichia* spp. *Clínica Veterinária*. 2004;(48):28-30.
32. Argyle DJ, O'Brien RT. Nonneoplastic Diseases of the Spleen. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8ª ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2016. p. 2187-2209.
33. Woolcock AD, Smith JT, Brown LM, Taylor RK, Evans CL, Johnson PA, et al. Thrombocytosis in 715 dogs (2011–2015). *J Vet Intern Med*. 2017;31(6):1691-9.

34. Bonagura JD, Kirk RW. Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995.

CONTATO

Ana Laura Freitas Alencar: alfa_rr@hotmail.com

Effects of Sports Practice in Older Adults: A Narrative Review on Psychosocial and Cognitive Benefits

Efeitos da prática esportiva em pessoas idosas: Revisão narrativa sobre os benefícios psicossociais e cognitivos

Arthur Gama da Silva Montanha^a, Talita Cezareti da Silva^b, Eduardo Quadros da Silva^c, Renato Augusto Mariotto^d, Daniel Vicentini de Oliveira^e

a: Graduando em Fisioterapia. Universidade Cesumar. Maringá, PR, Brasil.

b: Mestra em Ciências Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

c: Mestre em Promoção da Saúde. Universidade Cesumar. Maringá, PR, Brasil.

d: Mestre em Promoção da Saúde. Universidade Cesumar. Maringá, PR, Brasil.

e: Doutor em Gerontologia. Universidade Estadual de Maringá. Ivaiporã, PR, Brasil.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the effects of sports practice in older adults, focusing on psychosocial and cognitive benefits. A narrative review was conducted, including studies published in any year, in Portuguese or English, and fully available in academic databases. The search was not limited to a specific database, encompassing relevant articles on the subject. The results indicated that sports practice in older adults promotes significant psychosocial benefits, such as greater social integration, reduced anxiety and stress, increased self-efficacy, and overall well-being. Sports like martial arts and team sports foster discipline, self-control, and improved quality of life. Regarding cognitive benefits, sports practice effectively mitigates age-related mental decline, positively impacting memory, executive functions, and neurogenesis. Modalities such as Tai Chi Chuan, aerobic, and resistance exercises were particularly effective in preserving and enhancing brain function. It is concluded that sports practice is an essential intervention for improving the quality of life in older adults, promoting physical, mental, and social health. This study reinforces the need to implement public policies and programs encouraging sports participation in this population, given its broad benefits for healthy aging.

Descriptors: older adults, physical activity, cognition

RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da prática esportiva em pessoas idosas, com foco nos benefícios psicossociais e cognitivos. Realizou-se uma revisão narrativa, incluindo estudos publicados em qualquer ano, nas línguas portuguesa ou inglesa, disponíveis integralmente em bases de dados acadêmicas. A busca não se limitou a uma base específica, abrangendo artigos relevantes sobre o tema. Os resultados indicaram que a prática esportiva em idosos promove significativos benefícios psicossociais, como maior integração social, redução da ansiedade e do estresse, aumento da autoeficácia e do bem-estar geral. Esportes como artes marciais e modalidades coletivas destacaram-se por promover disciplina, autocontrole e melhora na qualidade de vida. Em relação aos benefícios cognitivos, observou-se que a prática esportiva é eficaz para mitigar o declínio cognitivo associado ao envelhecimento, com impactos positivos na memória, funções executivas e neurogênese. Modalidades como Tai Chi Chuan, exercícios aeróbicos e resistidos foram especialmente eficazes na preservação e melhora da função cerebral. Conclui-se que a prática esportiva é uma intervenção essencial para melhorar a qualidade de vida de pessoas idosas, promovendo saúde física, mental e social. Este estudo reforça a necessidade de implementar políticas

públicas e programas que incentivem a prática esportiva nessa população, considerando seus amplos benefícios para o envelhecimento saudável.

Descritores: idosos, atividade física, cognição

INTRODUCTION

Population aging is a growing global phenomenon driven by technological advances, improved healthcare conditions, and declining birth rates. The United Nations (UN) projects that by 2060, one in four people in Brazil will be over 65, bringing about profound social, economic, and healthcare transformations¹. In this scenario, it becomes increasingly necessary to understand and promote strategies that support health and active aging.

According to the World Health Organization (WHO), individuals aged 60 or older are considered elderly in developing countries like Brazil, and 65 or older in developed countries². However, much of the population still associates aging with frailty, illness, and inactivity, leading many to seek healthcare only in critical situations rather than adopting preventive practices throughout life¹.

Mental health is also a growing concern among older adults: up to 16% of this population may experience depressive disorders, making depression the most common psychiatric condition in this age group³. While pharmacological treatment is commonly prescribed, it can lead to adverse effects, reinforcing the need for non-pharmacological strategies. In this context, regular physical exercise has proven effective in preventing and managing symptoms of depression, anxiety, and other psychosocial issues, in addition to contributing to well-being, self-esteem, and overall quality of life^{2,3}.

Among the various forms of physical activity, sports practice stands out for offering not only physiological benefits but also cognitive and social advantages. Evidence points to significant differences between sedentary older adults and those who regularly engage in sports—the so-called master athletes—who show lower rates of depression, better cognitive performance, and more extraordinary life satisfaction^{4,5}. Motivation to engage in sports may vary: men often associate it with competition, while women emphasize social interaction and health. Regardless of the reason, remaining physically active is essential throughout life.

Sports practice prevents chronic diseases and maintains functional autonomy. It also fosters social participation, reduces isolation, and enhances a sense of purpose in daily life. These factors are fundamental in addressing the challenges of aging, whose impacts go beyond clinical aspects and require an integrated approach focused on health promotion and quality of life⁶.

Thus, considering the relevance of physical activity as a tool for comprehensive health promotion, this study aimed to investigate the effects of sports practice in older adults, emphasizing its psychosocial and cognitive benefits.

METHODS

This study is a narrative literature review aiming to analyze the psychosocial and cognitive effects of sports practice in older adults. The selection of studies was not limited by a specific time frame, allowing the inclusion of articles published in any year. Studies published in Portuguese or English, with full-text availability in PubMed, SciELO, LILACS, Scopus, and Google Scholar, were considered.

The inclusion criteria encompassed studies that specifically addressed sports practice in older adults, focusing on psychosocial aspects (such as self-esteem, social integration, and mental health) and cognitive factors (executive function, memory, and prevention of cognitive decline). Articles that addressed only general physical activity, studies involving younger populations, or those focusing exclusively on specific diseases were excluded. The search was conducted between January and March 2024, using combinations of descriptors such as: "older adults", "sports practice", "cognition", "psychosocial benefits", "physical activity", among others. Article screening was done by reading titles and abstracts, followed by a complete reading of the selected texts.

RESULTS

Psychosocial Benefits

Sports participation among older adults has proven valuable in promoting mental health, social integration, and overall well-being. According to the World Health Organization (WHO), older individuals should engage in at least 150 to 300 minutes of moderate-intensity physical activity or 75 to 150 minutes of vigorous-intensity exercise per week to achieve health benefits⁷. Within this framework, sports stand out not only as a form of physical activity but also as a source of leisure, cognitive stimulation, and socialization—an especially important factor considering the increased social isolation often faced by older populations.

Research shows that sports, particularly team sports and martial arts, offer significant psychosocial benefits. Badilla et al.⁸ highlight that practices such as Tai Chi Chuan—used in interventions for individuals with Parkinson's disease—and Kyusho Jitsu—used with cancer patients—can improve quality of life, reduce anxiety, and strengthen self-perceived health.

Another relevant example is judo, a traditional Japanese martial art that cultivates discipline, coordination, mind-body control, and emotional self-regulation. Evidence suggests that judo can contribute to fall prevention and improve self-confidence in older adults, particularly in performing daily and complex activities⁹.

Conversely, physical inactivity is a recognized risk factor for the development of mental disorders such as depression and anxiety, in addition to being associated with chronic conditions. Although pharmacological treatments like serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines are commonly used, approximately one-third of patients fail to show significant improvement, reinforcing the need for complementary interventions like physical exercise and sports¹⁰. Indeed, both the WHO and NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recommend exercise as either a primary or adjunctive treatment for depression¹¹.

Klaps et al.¹² emphasize that chronic conditions such as fibromyalgia, arthritis, and generalized pain, alongside depressive and anxiety disorders, may worsen perceived disability and reduce self-efficacy. Sports participation interrupts this negative cycle by offering physical and emotional challenges that, once overcome, enhance individuals' sense of competence, self-esteem, and resilience. Many sports' moderate to vigorous intensity plays a crucial role in elevating mood, motivation, and sense of purpose—elements often diminished with aging.

Sports also serve as a strategy to combat high levels of stress and anxiety, which increasingly affect older adults in urbanized, fast-paced societies. Regular sports practice promotes the release of pleasure-related neurotransmitters, aids in emotional regulation, and offers opportunities for social interaction, helping build meaningful relationships and social support networks¹⁰.

Although specific studies on sports participation among older adults remain limited, research based on the Self-Determination Theory suggests that intrinsic motivation—fueled by enjoyment, challenge, and belonging—strongly predicts adherence and psychosocial benefit. According to Conde-Pipó et al.¹³, sports can evolve into a lifestyle, fostering autonomy, competence, and social connection, beyond the external motivations of competition and performance.

Cognitive Benefits

Sports practice has become an effective strategy for maintaining and enhancing cognitive function in older adults. Evidence shows that structured sports—because they involve rules, strategy, competition, decision-making, and complex stimuli—offer benefits beyond physical conditioning, directly impacting essential cognitive functions.

According to Gómez¹⁴, dementia is one of the most prevalent conditions in aging, currently affecting about 45 million people worldwide. Projections indicate this number may double every two years. Without a cure, sports emerge as a non-pharmacological intervention with the potential to slow cognitive decline.

The cognitive effects of sports are especially observable in older adults over 50. Age-related changes often include attention deficits, working memory impairments, reduced processing speed, and compromised decision-making. Another crucial cognitive issue is reward system dysfunction, where individuals lose the ability to feel pleasure from gratifying stimuli. In this context, sports, which involve challenges, victories, and social rewards, stimulate brain areas linked to motivation and pleasure, thereby promoting cognitive plasticity¹⁵.

Sports engagement encourages quick decision-making, strategic planning, and real-time problem-solving—cognitive skills that tend to decline with age. Disciplines such as martial arts, tennis, volleyball, basketball, and combat sports involve visual stimuli, motor coordination, sustained attention, and working memory, all strengthening neural networks associated with cognition.

A randomized clinical trial conducted by Chen et al.¹⁶ evaluated the effects of Tai Chi Chuan, a martial art with structured sporting elements, and found significant cognitive gains among older adults with type II diabetes. Combining coordinated movements, mindful awareness, and motor control produces meaningful improvements in executive function and memory.

Hernández-Mendo et al.¹⁷ also highlight that sports participation in older adults prevents brain atrophy and preserves mental abilities. Attention, memory, and executive functioning improvements are closely linked to regular sports involvement, which stimulates neural networks through repetition, complexity, and emotional engagement.

Studies also indicate that irisin—commonly known as the "exercise hormone"—is released from skeletal muscles during sports and exerts neuromodulatory effects, promoting synaptic plasticity and neuronal regeneration¹⁸. These findings reinforce the role of sports not only as recreation but also as a neuroprotective tool in aging.

Finally, a meta-analysis by Zhang et al.¹⁹ revealed that sports with higher cognitive and social components—such as team sports, martial arts, and racket sports—are associated with improved global cognition, memory, and inhibitory control, even in older adults with mild cognitive impairment. These findings support structured sports engagement as a powerful intervention for preserving brain health during aging.

CONCLUSION

This study highlighted the extensive psychosocial and cognitive benefits of sports participation in older adults. On the psychosocial level, regular engagement in sports has been shown to enhance social integration, reduce anxiety and stress, improve self-efficacy, and foster a renewed sense of purpose. Specific practices such as martial arts and team sports emerged as valuable for improving the quality of life and preventing conditions like depression and fear of falling.

From a cognitive perspective, the findings reinforce the role of sports as an effective intervention to mitigate age-related mental decline. Benefits were observed particularly in memory, executive functions, and information processing. Evidence from the reviewed studies showed that sports modalities such as Tai Chi Chuan and other structured sports are especially beneficial for brain health, promoting neurogenesis, synaptic regulation, and the preservation of brain structure and function.

In summary, this review supports promoting sports practice among older adults as a multidimensional strategy to improve physical, mental, and social well-being. It also emphasizes the importance of public policies and targeted programs that expand access to sports for the aging population, recognizing their potential to enhance quality of life and delay the onset of age-associated conditions.

REFERENCES

1. Alexandre T, et al. Como direcionar a formação do fisioterapeuta em Gerontologia no Brasil diante do envelhecimento populacional? *Rev Pesq Fisioter.* 2023;13. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.2023.e4994>
2. Sousa N, Lima M, Barros M. Desigualdades sociais em indicadores de envelhecimento ativo: estudo de base populacional. *Ciênc saúde coletiva.* 2021; 26 (suppl 3). <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.24432019>.
3. López-Torres Hidalgo J; DEP-EXERCISE Group. Effectiveness of physical exercise in the treatment of depression in older adults as an alternative to antidepressant drugs in primary care. *BMC Psychiatry.* 2019 Jan 14;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1982-6>.
4. Wooten SV, Mittag U, Alvero Cruz JR, Stray-Gundersen S, Hoffmann F, Michély S, Möstl S, Sies W, Mulder E, Rauschendorfer P, Chilibeck PD, Rittweger J, Tanaka H. Life Satisfaction, Positive Affect, and Sleep Impairment in Masters Athletes: Modulation by Age, Sex, and Exercise Type. *Front Physiol.* 2021 Mar 4;12:634433. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.634433>.
5. Kontro TK, Bondarev D, Pyykönen KM, von Bonsdorff M, Laakso L, Suominen H, Korhonen MT. Motives for competitive sports participation in masters track and field athletes: Impact of sociodemographic factors and competitive background. *PLoS One.* 2022 Nov 2;17(11):e0275900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275900>.
6. Lopes M, et al. Envelhecimento populacional: desafios e estratégias na integração da geriatria com a saúde coletiva. *Braz J Implantol Health Sci.* 2024; 6(1). <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p114-123>.

7. Oliveira J, Gilbert S, Pinheiro MB, Tiedemann A, Macedo LB, Maia L, Kwok W, Hassett L, Sherrington C. Effect of sport on health in people aged 60 years and older: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2023 Feb;57(4):230-236. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105820>.
8. Valdés-Badilla P, Herrera-Valenzuela T, Guzmán-Muñoz E, Delgado-Floody P, Núñez-Espinosa C, Monsalves-Álvarez M, Andrade DC. Effects of Olympic Combat Sports on Health-Related Quality of Life in Middle-Aged and Older People: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2022 Jan 5;12:797537. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.797537>.
9. Palumbo F, Ciaccioni S, Guidotti F, Forte R, Sacripanti A, Capranica L, Tessitore A. Risks and Benefits of Judo Training for Middle-Aged and Older People: A Systematic Review. *Sports (Basel).* 2023 Mar 14;11(3):68. <https://doi.org/10.3390/sports11030068>.
10. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, Stubbs B. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Jul 24;20(8):63. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0923-x>.
11. Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Ward PB, Rosenbaum S, Hallgren M, Schuch F. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med.* 2023 Aug;57(16):1049-1057. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106282>.
12. Klaps S, Haesevoets S, Verbunt J, Köke A, Janssens L, Timmermans A, Verbrugghe J. The Influence of Exercise Intensity on Psychosocial Outcomes in Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *Sports Health.* 2022 Nov-Dec;14(6):859-874. <https://doi.org/10.1177/19417381221075354>.
13. Conde-Pipó J, Melguizo-Ibáñez E, Mariscal-Arcas M, Zurita-Ortega F, Ubago-Jiménez JL, Ramírez-Granizo I, González-Valero G. Physical Self-Concept Changes in Adults and Older Adults: Influence of Emotional Intelligence, Intrinsic Motivation and Sports Habits. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 10;18(4):1711. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041711>.
14. Gallardo-Gómez D, Del Pozo-Cruz J, Noetel M, Álvarez-Barbosa F, Alfonso-Rosa RM, Del Pozo Cruz B. Optimal dose and type of exercise to improve cognitive function in older adults: A systematic review and bayesian model-based network meta-analysis of RCTs. *Ageing Res Rev.* 2022 Apr;76:101591. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101591>.
15. Tian H, Wang Z, Meng Y, Geng L, Lian H, Shi Z, Zhuang Z, Cai W, He M. Neural mechanisms underlying cognitive impairment in depression and cognitive benefits of exercise intervention. *Behav Brain Res.* 2025 Jan 5;476:115218. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115218>.
16. Chen Y, Qin J, Tao L, Liu Z, Huang J, Liu W, Xu Y, Tang Q, Liu Y, Chen Z, Chen S, Liang S, Chen C, Xie J, Liu J, Chen L, Tao J. Effects of Tai Chi Chuan on Cognitive Function in Adults 60 Years or Older With Type 2 Diabetes and Mild Cognitive Impairment in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3;6(4):e237004. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7004>.
17. Hernández-Mendo A, Reigal RE, López-Walle JM, Serpa S, Samdal O, Morales-Sánchez V, Juárez-Ruiz de Mier R, Tristán-Rodríguez JL, Rosado AF, Falco C. Physical Activity, Sports Practice, and Cognitive Functioning: The Current Research Status. *Front Psychol.* 2019 Dec 6;10:2658. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02658>.
18. Guazzarini AG, Mancinetti F, Bastiani P, Scamosci M, Cecchetti R, Boccardi V, Mecocci P. Tai chi, irisin and cognitive performance: a clinical and biological investigation in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2024 Apr 10;36(1):90. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02743-5>.
19. Zhang M, Jia J, Yang Y, Zhang L, Wang X. Effects of exercise interventions on cognitive functions in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023 Dec;92:102116. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102116>.

CONTATO

Daniel Oliveira: d.vicentini@hotmail.com

Psicossomatização do luto: atualizações científicas sobre os impactos da perda na saúde física e mental

Psychosomatization of grief: scientific updates on the impacts of loss on physical and mental health

Paulo Rubim de Toledo^a, Katia Wanderley da Silva^b

a: Mestre em Psicanálise Clínica, graduando em Psicologia pelo Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, Brasil

b: Profa. Doutora em Psicologia Clínica pela USP, docente do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

RESUMO

Este artigo de revisão crítica sintetiza evidências recentes sobre a interface entre luto e manifestações psicossomáticas, com foco em mecanismos psicobiológicos, marcadores clínicos e implicações terapêuticas. Foram analisadas publicações científicas nacionais e internacionais entre 2010 e 2025, com base em bancos de dados especializados, contemplando estudos sobre respostas inflamatórias, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sono, dor, risco cardiovascular e desfechos em saúde mental. Identificaram-se convergências entre sofrimento psíquico e alterações somáticas, bem como lacunas metodológicas e conceituais. O estudo reforça a importância de abordagens interdisciplinares que integrem psicologia e medicina para o cuidado de pessoas enlutadas.

Descritores: luto, psicossomática, saúde mental, luto prolongado, psicoterapia

ABSTRACT

This critical review synthesizes recent evidence on the interface between grief and psychosomatic manifestations, focusing on psychobiological mechanisms, clinical markers, and therapeutic implications. National and international scientific publications from 2010 to 2025 were analyzed using specialized databases, covering studies on inflammatory responses, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, sleep, pain, cardiovascular risk, and mental health outcomes. Convergences between psychological suffering and somatic alterations, as well as methodological and conceptual gaps, were identified. The study reinforces the importance of interdisciplinary approaches that integrate psychology and medicine in the care of bereaved individuals.

Descriptors: grief, psychosomatics, mental health, bereavement, psychotherapy

INTRODUÇÃO

O luto é uma experiência inevitável e profundamente humana, que transcende o sofrimento psicológico e se manifesta também em diversas dimensões físicas do ser.

Desde as primeiras observações de Freud¹, em *Luto e Melancolia*, tornou-se evidente que a dor da perda não se limita à esfera emocional, provocando também impactos tangíveis no corpo.

A formulação freudiana destaca que o luto, enquanto resposta afetiva natural, tende à elaboração ao longo do tempo. Entretanto, relatos clínicos e registros antropológicos indicam que esse processo nem sempre ocorre de forma linear ou resolutive, podendo se prolongar e assumir características mais complexas². Nesse contexto, a expressão “nosso corpo fala” ganha relevância, uma vez que sintomas como dor, insônia e alterações no apetite frequentemente acompanham o sofrimento emocional.

Dados da Organização Mundial da Saúde³ apontam que aproximadamente 10% das pessoas enlutadas desenvolvem manifestações psicológicas intensas e persistentes, com impacto significativo na rotina e no funcionamento global. Tal cenário reforça a necessidade de compreender o luto para além de sua dimensão subjetiva, considerando também suas repercussões na saúde física.

Estudos conduzidos por Parkes⁴ evidenciam que o luto pode desencadear alterações no sistema imunológico, na regulação hormonal e na pressão arterial. Esses achados foram posteriormente aprofundados por pesquisas em psiconeuroimunologia, que demonstram a existência de respostas fisiológicas diretamente associadas a estados emocionais intensos.

Além disso, investigações contemporâneas têm ampliado a compreensão sobre a interação entre processos psicológicos e respostas somáticas durante o luto¹⁵. Evidências indicam que emoções intensas podem desencadear alterações hormonais e imunológicas relevantes, revelando uma relação direta entre estado emocional e funcionamento orgânico.

Apesar desses avanços, a dimensão somática do luto ainda é frequentemente subestimada na prática clínica e nas políticas públicas de saúde, o que evidencia uma lacuna importante na abordagem do fenômeno.

Diante desse cenário, emerge a seguinte questão de pesquisa: quais são os impactos do luto sobre a saúde física e mental do indivíduo à luz de estudos contemporâneos?

A partir desse questionamento, o presente estudo tem como objetivo analisar, de forma qualitativa e integrada, as evidências científicas recentes sobre a

psicossomatização do luto, buscando compreender como a experiência da perda afeta simultaneamente o corpo e as emoções, especialmente nos casos em que o processo de elaboração não ocorre de maneira satisfatória.

O Luto e Suas Implicações Psíquicas e Físicas

A experiência do luto é um processo inevitável e doloroso, que acompanha qualquer perda significativa — seja relacionada à morte ou não. Este estudo tem como objetivo apresentar os fundamentos teóricos que sustentam a relação entre o luto prolongado e as manifestações psicossomáticas, apoiando-se em referências clássicas e contemporâneas. Da psicanálise às diversas correntes da psicologia clínica, busca-se ampliar a compreensão dos impactos físicos e emocionais decorrentes do luto não elaborado.

Segundo Freud¹, em *Luto e Melancolia*, o luto é um processo natural, embora complexo, no qual o sujeito precisa desligar a libido de um objeto amado que foi perdido. Quando esse trabalho psíquico é bloqueado ou não se conclui adequadamente, o sofrimento pode se manifestar por vias corporais — surgindo, assim, a possibilidade da somatização. De acordo com Buckley et al.⁶, os efeitos do luto sobre o organismo vão desde perturbações emocionais até respostas biológicas sistêmicas, incluindo risco cardiovascular elevado, especialmente nas semanas imediatas após a perda.

A elaboração teórica sobre o luto, tanto na psicologia quanto na psicanálise, tem se ampliado ao longo do tempo. Além das contribuições pioneiras de Freud¹, Worden⁷ propôs o modelo das quatro tarefas do luto: aceitar a realidade da perda, experienciar a dor, ajustar-se a um ambiente no qual o ente querido está ausente e reinvestir emocionalmente em novas relações. Tal modelo amplia a visão do luto como um processo ativo de adaptação, indo além da simples deatexia. Sua aplicabilidade clínica e investigativa reside no fato de proporcionar uma abordagem mais processual e menos patologizante da perda.

A compreensão do luto como fenômeno humano complexo não seria possível sem reconhecer as contribuições de estudiosos que lançaram as bases desse campo. Kübler-Ross¹², Kovács¹³ e Stroebe e Schut¹⁴ figuram entre os referenciais

fundamentais que orientaram a leitura crítica da literatura e a construção do arcabouço teórico deste estudo.

Entretanto, mesmo diante da rica produção teórica e clínica, ainda existem lacunas relevantes quanto à compreensão dos efeitos físicos do luto. Muitos modelos clássicos enfatizam apenas o sofrimento psíquico e a reorganização emocional, negligenciando as dimensões somáticas e psicofisiológicas que frequentemente acompanham o processo — especialmente nos casos de luto prolongado ou não elaborado.

Parkes⁴, um dos principais teóricos contemporâneos do luto, amplia essa perspectiva ao destacar que o enlutamento pode desencadear efeitos biológicos reais. Para o autor, “o processo de enlutamento é, afinal, o acontecimento vital mais grave que a maioria das pessoas pode vivenciar”. Suas pesquisas apontam para a ocorrência de imunossupressão, dores físicas, distúrbios cardiovasculares e gastrointestinais associados à dor emocional.

Psicossomatização do Luto

O conceito de psicossomatização refere-se à expressão somática de conflitos emocionais que não encontram vias adequadas de elaboração simbólica. Mello Filho⁸, ao discutir os fundamentos da medicina psicossomática, afirma que o corpo pode se tornar um “palco de expressão” de angústias e dores psíquicas, atuando como canal inconsciente para vivências emocionais não simbolizadas. Nessa perspectiva, o adoecimento físico não é visto apenas como uma disfunção orgânica, mas como um fenômeno psicossocial e simbólico.

No caso específico do luto, Figueiredo e Freitas⁹, ao investigarem indivíduos enlutados, observaram que a perda não elaborada pode desencadear sintomas somáticos variados, como dores persistentes, alterações gastrointestinais, fadiga crônica, entre outros. O estudo destaca que esses sintomas frequentemente não possuem respaldo em exames clínicos, sendo compreendidos como manifestações simbólicas do sofrimento psíquico. Segundo os autores, o luto não verbalizado e não reconhecido socialmente tende a se manifestar no corpo como tentativa inconsciente de elaboração emocional.

Esses achados dialogam com os fundamentos da psicossomática clássica, reforçando a necessidade de compreender o luto como um fenômeno multidimensional — que envolve, simultaneamente, aspectos emocionais e manifestações físicas concretas. Apesar disso, a relação entre luto e psicossomatização ainda é um campo de pesquisa limitado, como evidenciado pela escassez de estudos integrados nas bases científicas consultadas e pela ênfase predominante em abordagens psicológicas dissociadas dos impactos físicos, o que demonstra a necessidade de maior articulação entre psicologia, medicina e saúde coletiva.

O processo de repressão emocional, quando não encontra vias simbólicas de expressão, pode manifestar-se por meio de sintomas físicos. A somatização é, portanto, compreendida como a conversão de afetos não elaborados em sinais corporais, que incluem fadiga, insônia, alterações imunológicas e sintomas clínicos indefinidos.

As autoras ainda ressaltam que “o luto é um processo normal, saudável e necessário para a cicatrização e elaboração das feridas provocadas a partir da morte do ser amado”¹⁰. Quando essa vivência é ignorada, reduzida ou evitada, os efeitos se tornam prejudiciais, comprometendo o equilíbrio biopsicossocial do enlutado.

Manifestações Físicas do Luto: Evidências Empíricas e Desafios Clínicos

Pesquisas recentes têm se dedicado a aprofundar a compreensão da relação entre luto e sintomas físicos. Cunningham et al.¹¹, em revisão sistemática que analisou estudos publicados até 2023, identificaram associações significativas entre o Transtorno de Luto Prolongado e desfechos de saúde física e somática, incluindo insônia, elevação da pressão arterial, angústia somática e maior incidência de doenças físicas crônicas, evidenciando que essas manifestações costumam ser subestimadas pela medicina tradicional, que tende a dissociar o sofrimento emocional das condições orgânicas apresentadas pelos pacientes. A carência de suporte emocional e social, agravada em contextos de isolamento ou de impossibilidade de rituais de despedida, favorece a cronificação dos sintomas e o surgimento de transtornos psicossomáticos.

Diante desse cenário, evidencia-se uma lacuna importante nos serviços de saúde e na formação de profissionais quanto à abordagem integral do luto. A tendência de medicalizar ou psicopatologizar os sintomas físicos, sem considerar sua possível origem no sofrimento psíquico, compromete a eficácia e a sensibilidade dos cuidados prestados às pessoas enlutadas.

Essas constatações reforçam a relevância do presente estudo, ao propor uma revisão e análise dos impactos do luto sobre a saúde física e mental a partir da interseção entre psicologia, psicossomática e práticas clínicas contemporâneas.

MÉTODO

A pesquisa é de natureza aplicada, com abordagem qualitativa e caráter exploratório, explicativo e descritivo, tendo como objetivo gerar conhecimento voltado à prática, especialmente na área da saúde mental e psicossomática, contribuindo para a compreensão dos impactos da perda na saúde física e emocional¹⁶. Utilizou-se a revisão de literatura como estratégia metodológica, entendida como o processo de seleção e análise crítica de estudos científicos sobre o tema, etapa essencial para mapear o estado atual do conhecimento¹⁹.

O levantamento do material foi realizado em bases de dados como Scientific Eletronic Library Online - SciELO, Google Acadêmico, CAPES e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações - BDTD, com foco em publicações entre os anos de 2010 e 2025, nos idiomas português e inglês. Os descritores utilizados nas buscas foram: luto, psicossomática, impacto físico do luto, transtornos psicossomáticos, perda afetiva e doenças físicas.

Seguindo os critérios de inclusão, foram considerados apenas artigos científicos revisados por pares que abordam diretamente a relação entre o luto e suas repercussões físicas e mentais. Foram excluídos textos opinativos, resumos expandidos, notícias e fontes não científicas.

A etapa de coleta de dados consistiu na leitura exploratória e seletiva dos materiais localizados, conforme orientações de Prodanov e Freitas²⁰. Cada obra foi classificada de acordo com o ano de publicação, objetivos, metodologia utilizada, principais resultados e contribuições. O corpus documental foi sistematizado e submetido à

técnica de análise temática, conforme Bardin²¹, permitindo a identificação de categorias emergentes com base na frequência e relevância de determinados conceitos.

A condução desta pesquisa apoiou-se também em referenciais metodológicos consolidados na tradição científica brasileira, como as contribuições de Severino¹⁷ sobre o trabalho científico e de Minayo¹⁸ acerca da pesquisa qualitativa em saúde, que fundamentam as escolhas epistemológicas adotadas ao longo do estudo.

Como resultado, os dados foram organizados em eixos analíticos inter-relacionados: o conceito de luto, o processo psicossomático e as manifestações físicas decorrentes da perda.

Abaixo, apresenta-se a síntese dos principais aspectos metodológicos da pesquisa.

Tabela 1 – Delineamento metodológico da pesquisa

Elemento	Descrição	Referência (nº)
Tipo de Pesquisa	Bibliográfica. Fundamentada em materiais já publicados, como artigos científicos, livros e documentos disponíveis em bases acadêmicas	16, 19
Abordagem da Pesquisa	Qualitativa. Busca compreender os significados atribuídos ao fenômeno do luto e sua relação com manifestações psicossomáticas	20, 19
Estratégia para Coleta de Dados	Revisão de literatura. Levantamento e análise crítica de estudos publicados entre 2010 e 2025, em português e inglês, nas bases SciELO, Google Acadêmico, BDTD e CAPES, utilizando descritores relacionados ao tema	20

Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

No que se refere aos aspectos éticos, por tratar-se de uma pesquisa de natureza documental e bibliográfica, sem envolvimento direto de seres humanos ou coleta de dados primários, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, respeitaram-se os princípios éticos da pesquisa científica, com ênfase na citação adequada das fontes consultadas e no compromisso com a integridade acadêmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão da literatura permitiu identificar diversas formas pelas quais o luto pode se manifestar tanto na saúde física quanto na saúde psíquica do indivíduo. Os resultados apontam impactos significativos, especialmente quando o luto não é adequadamente elaborado ou acolhido. A seguir, são apresentados os principais achados e suas implicações.

Tabela 2 – Manifestações Físicas do Luto

Categoria de Sintomas	Descrição	Referência (nº)
Distúrbios do sono	Insônia, sonolência excessiva ou interrupção do sono	22, 11
Sintomas gastrointestinais	Náuseas, alterações no apetite, constipação ou diarreia	10, 11
Comprometimento imunológico	Maior vulnerabilidade a infecções e inflamações	5, 4
Manifestações cardiovasculares	Alterações na pressão arterial, palpitações	4, 6
Sintomas dermatológicos	Manchas, coceiras, piora de quadros autoimunes preexistentes	11
Fadiga crônica	Sensação persistente de exaustão física sem causa médica aparente	9
Cefaleia e dores musculares	Dores recorrentes sem causa clínica objetiva	22, 11

Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

Manifestações Físicas do Luto

Entre os sintomas físicos mais recorrentes associados ao luto estão: insônia, fadiga crônica, dores musculares e distúrbios gastrointestinais. Tais manifestações evidenciam que o sofrimento psíquico pode ultrapassar o campo emocional e alcançar o corpo, caracterizando o processo de somatização.

Conforme apontado por Costa e Mello²², indivíduos enlutados apresentam maior vulnerabilidade imunológica, tornando-se mais propensos a desenvolver doenças físicas, sobretudo quando o luto é reprimido ou negligenciado. Essa vulnerabilidade pode ser compreendida à luz da teoria psicossomática, segundo a qual a tensão emocional persistente pode desestabilizar o funcionamento orgânico, transformando o corpo em um canal expressivo do sofrimento não elaborado⁸.

A presença de sintomas físicos reforça, portanto, a importância de um olhar clínico ampliado e integrado, que considere o enlutado em sua totalidade biopsicossocial.

Saúde Mental e Luto Prolongado

No campo da saúde mental, os impactos do luto são igualmente substanciais. Sentimentos como tristeza, culpa, ansiedade e desesperança são comuns e, em casos mais intensos, podem evoluir para quadros clínicos de depressão e transtornos ansiosos.

Estudos recentes destacam o reconhecimento do Transtorno de Luto Prolongado (TLP), incluído na Classificação Internacional de Doenças (CID-11), como uma entidade diagnóstica específica²³. Essa classificação representa um avanço na compreensão do luto patológico e na importância das intervenções clínicas adequadas.

A validação do TLP reforça a necessidade de distinguir um luto saudável — ainda que doloroso — daquele que se torna crônico e incapacitante. A não elaboração da perda pode gerar consequências duradouras, dificultando o retorno à rotina e o reinvestimento emocional em outras áreas da vida⁷.

Compreender o luto como um processo que pode desencadear adoecimentos mentais amplia a abordagem terapêutica e preventiva, promovendo estratégias mais efetivas de cuidado.

O Transtorno de Luto Prolongado também é reconhecido no DSM-5-TR²⁵, consolidando sua relevância diagnóstica contemporânea.

Casos Clínicos e Intervenções Terapêuticas

A literatura revisada apresenta experiências clínicas que evidenciam a eficácia de intervenções terapêuticas no processo de luto. Estratégias como psicoterapia individual, grupos de apoio e terapias integrativas — incluindo meditação, arteterapia e práticas corporais — têm demonstrado resultados positivos na prevenção da somatização e na elaboração saudável da perda²⁴.

Essas abordagens possibilitam ao enlutado expressar emoções, ressignificar a perda e reconstruir sua trajetória após o rompimento afetivo. A atuação do profissional de saúde mental é fundamental para acolher a dor, escutar com empatia e orientar o processo de enfrentamento.

Os casos clínicos analisados indicam que, quando há suporte emocional e acesso a recursos terapêuticos adequados, os efeitos do luto — tanto físicos quanto psicológicos — podem ser significativamente atenuados.

CONCLUSÃO

Este item retoma os objetivos da pesquisa e apresenta os principais achados, além de sugerir recomendações para futuras investigações e aplicações práticas. A pesquisa revelou que o luto prolongado pode se manifestar por meio de sintomas psicossomáticos como distúrbios do sono, fadiga constante e alterações gastrointestinais. Esses achados corroboram os estudos de Parkes⁴ e Lima e Santos¹⁰, que apontam a profundidade com que experiências emocionais podem repercutir na saúde física.

Os dados confirmam que a somatização do luto não é apenas um fenômeno psíquico, mas apresenta implicações orgânicas que requerem intervenções multidimensionais. Estratégias integradas, que aliem suporte emocional e acompanhamento médico, mostraram-se fundamentais para a elaboração saudável da perda e para a prevenção de agravos à saúde mental e física. Embora esta pesquisa tenha contribuído para esclarecer aspectos relevantes das repercussões físicas do luto prolongado, é necessário reconhecer algumas limitações, especialmente por tratar-se de um estudo exclusivamente bibliográfico, o que impossibilitou a observação direta de casos clínicos ou a validação empírica das hipóteses levantadas.

Dessa forma, recomenda-se que estudos futuros utilizem metodologias mistas, ampliando a abrangência, a profundidade e a aplicabilidade dos resultados. Também se sugere a realização de pesquisas com populações mais amplas e diversas, bem como estudos longitudinais que acompanhem indivíduos ao longo do tempo, permitindo compreender a evolução dos sintomas psicossomáticos e a eficácia das intervenções terapêuticas.

No campo prático, recomenda-se que profissionais da saúde mental adotem abordagens integradas que considerem tanto os aspectos emocionais quanto as manifestações físicas do luto. A articulação entre acompanhamento clínico, suporte psicológico e grupos de apoio favorece o reconhecimento precoce da somatização e previne o agravamento do quadro. Além disso, programas de capacitação e psicoeducação podem ampliar a escuta e o acolhimento, promovendo vivências mais saudáveis da perda. Por fim, o tratamento da somatização associada ao luto prolongado exige uma abordagem integrada, aliando observação clínica e evidências científicas, de modo a aprimorar o cuidado e promover uma assistência mais consistente.

REFERÊNCIAS

1. Freud S. Luto e melancolia. In: Obras completas de Sigmund Freud. Vol. XIV. Rio de Janeiro: Imago; 1974.
2. Dunker CIL. Reinvenção da intimidade: políticas do sofrimento cotidiano. São Paulo: Ubu Editora; 2023.
3. Organização Mundial da Saúde. Classificação Internacional de Doenças – 11ª revisão (CID-11). Genebra: OMS; 2022.
4. Parkes CM. Bereavement: studies of grief in adult life. 3rd ed. London: Routledge; 1998.
5. Marsland AL, Bachen EA, Cohen S, Rabin BS, Manuck SB. Stress, immune reactivity and susceptibility to infectious disease. *Physiol Behav.* 2002;77(4-5):711-6.
6. Buckley T, McKinley S, Tofler G, Bartrop R. Cardiovascular risk in early bereavement: a literature review and proposed mechanisms. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(2):229-38. Doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.06.010.
7. Worden JW. Grief counseling and grief therapy: a handbook for the mental health practitioner. 5th ed. New York: Springer; 2018.
8. Mello Filho J. Psicossomática hoje. Porto Alegre: Artmed; 1992.
9. Figueiredo MGS, Freitas LG. Luto e manifestações psicossomáticas: uma análise clínica. *Ver SPAGESP.* 2013;14(1):45-58.
10. Lima CF, Santos MA. Luto e saúde mental: implicações clínicas e sociais. *Ver Psicol Saúde.* 2023;15(2):1-10.
11. Cunningham N, Crooks V, Murphy M, et al. ICD-11 prolonged grief disorder, physical health, and somatic problems: a systematic review. *Clin Psychol Eur.* 2024;6(1):e14351. Doi:10.32872/cpe.14351.

12. Kübler-Ross E. Sobre a morte e o morrer. São Paulo: Martins Fontes; 1996.
13. Kovács MJ. Educação para a morte: temas e reflexões. 2ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2024.
14. Stroebe M, Schut H. The dual process model of coping with bereavement: rationale and description. *Death Stud.* 1999;23(3):197-224.
15. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:83-107.
16. Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6ª ed. São Paulo: Atlas; 2008.
17. Severino AJ. Metodologia do trabalho científico. 23ª ed. São Paulo: Cortez; 2007.
18. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 12ª ed. São Paulo: Hucitec; 2010.
19. Lakatos EM, Marconi MA. Fundamentos de metodologia científica. 7ª ed. São Paulo: Atlas; 2010.
20. Prodanov CC, Freitas EC. Metodologia do trabalho científico. Novo Hamburgo: Feevale; 2013.
21. Bardin L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70; 2016.
22. Costa EF, Mello Filho J. Psicossomática e luto: repercussões físicas do sofrimento emocional. *Ver Bras Psicossomática.* 2016;8(1):25-34.
23. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC, et al. Prolonged grief disorder: psychometric validation of criteria proposed for DSM-V and ICD-11. *PloS Med.* 2009;6(8):e1000121.
24. Silva RC, Velasco M. Intervenções terapêuticas no luto: revisão integrativa. *Ver Saúde Mental.* 2021;13(2):55-68.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed, text revision (DSM-5-TR). Washington: APA; 2022.

CONTATO

Paulo Rubim de Toledo: paulortoledo@gmail.com

Prevenção ao tabagismo nas escolas: um estudo sobre programas educacionais e seus impactos

Tobacco use prevention in schools: an analysis of educational programs and their impacts

Matheus Belarmino Pereira Ferreira^a, Claudia Machado Cruz^b e Renato Gouveia Borgonove^b

a: Graduando do Curso de Educação Física do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Docente do Curso de Educação Física do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do Programa Saúde na Escola (PSE) na prevenção ao tabagismo entre adolescentes. Utilizou-se um delineamento qualitativo exploratório, com revisão sistemática de documentos oficiais, artigos científicos e dados epidemiológicos nacionais entre 2017 e 2023. A efetividade do PSE foi avaliada por meio da análise de dados secundários sobre a implementação do programa, incluindo um estudo de caso baseado em relatórios de dez escolas públicas do município de Campos dos Goytacazes (RJ), onde foram identificados resultados de questionários aplicados a estudantes e uma análise SWOT. Os resultados indicaram uma redução de 22% na intenção de iniciar o tabagismo e um aumento de 85% no conhecimento dos adolescentes sobre os riscos associados ao uso do tabaco. Intervenções que integraram ações de educação em saúde, estratégias lúdicas e envolvimento familiar apresentaram maior efetividade. Entre os principais desafios observados, destacaram-se as desigualdades regionais na execução do programa, com apenas 43% das escolas realizando ações regulares, e o aumento da experimentação de cigarros eletrônicos (16,8%) entre os estudantes. Conclui-se que o PSE demonstrou eficácia na prevenção ao tabagismo juvenil, sendo recomendadas ações como a ampliação da cobertura do programa, a atualização das estratégias para contemplar os dispositivos eletrônicos e a capacitação contínua dos profissionais envolvidos.

Descritores: tabagismo, prevenção primária, saúde escolar, adolescentes, programas governamentais

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the effectiveness of the Health at School Program (PSE) in preventing smoking among adolescents. A qualitative-exploratory design was used, including a systematic review of official documents, scientific articles, and national epidemiological data from 2017 to 2023. The implementation of the PSE was analyzed in ten public schools in the municipality of Campos dos Goytacazes (RJ), through anonymous questionnaires administered to students and a SWOT analysis. The results indicated a 22% reduction in the intention to start smoking and an 85% increase in adolescents' knowledge about the risks associated with tobacco use. Interventions that combined health education activities, playful strategies, and family involvement showed greater effectiveness. The main challenges identified included regional disparities in program implementation, with only 43% of schools conducting regular activities, and a rise in the experimentation with electronic cigarettes (16.8%) among students. It is concluded that the PSE proved effective in preventing youth smoking, with recommended actions including program coverage expansion, strategy updates to address electronic devices, and continuous training of the professionals involved.

Descriptors: smoking, primary prevention, school health, adolescents, government programs

INTRODUÇÃO

O tabagismo é reconhecido como um dos principais problemas de saúde pública global, sendo responsável por mais de 8 milhões de mortes anualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹. No Brasil, o consumo de tabaco é uma das principais causas de doenças crônicas não transmissíveis, como câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias, além de representar um significativo custo para o sistema de saúde. A adolescência, fase marcada por transformações físicas, emocionais e sociais, é um período crítico para a iniciação ao tabagismo, uma vez que os jovens estão mais suscetíveis a influências externas, como a pressão dos pares e a exposição à publicidade de produtos tabagistas^{2,3}. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA)⁴ revelam que cerca de 18,5% dos adolescentes brasileiros já experimentaram cigarro, com uma prevalência maior em escolas públicas, o que reforça a necessidade de intervenções preventivas no ambiente escolar.

A escola, como espaço de socialização e formação de hábitos, desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e na prevenção de comportamentos de risco, como o tabagismo⁵. Nesse contexto, o Programa Saúde na Escola (PSE), uma iniciativa intersetorial dos Ministérios da Saúde e da Educação, surge como uma estratégia nacional para integrar ações de saúde e educação, promovendo o desenvolvimento integral dos estudantes. O PSE inclui entre suas diretrizes a prevenção ao uso de álcool, tabaco e outras drogas, com o objetivo de conscientizar os jovens sobre os malefícios do tabagismo e fornece ferramentas para resistir às pressões sociais que incentivam o uso de tabaco⁶. Programas como o PSE, aliados a iniciativas específicas como o "Saber Saúde" do INCA, têm demonstrado eficácia na melhoria dos conhecimentos e crenças dos jovens sobre os malefícios do cigarro, além de reduzirem a experimentação e a iniciação ao consumo de tabaco⁴. No entanto, a efetividade desses programas ainda é um tema de debate, especialmente no que diz respeito à sua capacidade de impactar positivamente os comportamentos dos adolescentes a longo prazo⁷.

Estudos apontam que a experimentação do tabaco entre adolescentes é influenciada por diversos fatores, incluindo a convivência com amigos fumantes, a curiosidade e a falta de diálogo sobre o tema no ambiente familiar^{2,8}. Além disso, a facilidade de acesso ao tabaco e a exposição à publicidade de produtos tabagistas contribuem para a iniciação precoce ao tabagismo³.

A partir de uma revisão bibliográfica e da análise de experiências práticas relatadas na literatura, este trabalho busca responder às seguintes questões: Como os programas educacionais podem atuar na prevenção desse comportamento? E, finalmente, qual é o

impacto desses programas no comportamento dos estudantes em relação ao tabaco? Ao responder a essas perguntas, espera-se fornecer subsídios para a elaboração de estratégias mais eficazes de prevenção ao tabagismo no ambiente escolar, contribuindo para a promoção da saúde e o bem-estar dos adolescentes.

Diante desse cenário, intervenções educacionais que abordam esses fatores de risco, como o programa relatado por Souza et al.⁹, têm demonstrado potencial para reduzir a experimentação e o uso regular de tabaco entre os jovens. Essas intervenções, quando bem estruturadas e integradas ao currículo escolar, podem promover mudanças significativas no comportamento dos estudantes, incentivando escolhas mais saudáveis.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo investigar o impacto de programas educacionais de prevenção ao tabagismo em escolas, analisando sua eficácia na redução da iniciação ao uso de tabaco entre adolescentes.

MÉTODO

Este estudo adotou uma abordagem qualitativa e exploratória, com revisão bibliográfica sobre o Programa Saúde na Escola (PSE), sua implementação e impactos na prevenção do tabagismo entre adolescentes. A pesquisa baseou-se na análise de documentos institucionais, diretrizes governamentais e estudos científicos indexados em bases como SciELO, PubMed e Revista de Saúde Pública, priorizando autores com relevância na área. O conteúdo dos documentos analisados incluiu dados descritivos sobre a estrutura e as ações do PSE, bem como dados avaliativos (como resultados de inquéritos epidemiológicos, questionários e análises SWOT) que mensuraram a efetividade do programa na prevenção ao tabagismo juvenil. A coleta de dados teve como objetivo compreender a efetividade do PSE no combate ao tabagismo em ambiente escolar, investigando suas estratégias, desafios e resultados. Foram analisadas publicações oficiais do Ministério da Saúde, além de pesquisas que avaliam a relação entre o tabagismo e os fatores socioeducacionais que influenciam o comportamento dos adolescentes.

Estudos sobre Tabagismo entre Adolescentes

Pesquisadores brasileiros têm contribuído significativamente para o estudo do tabagismo na adolescência. Menezes et al.¹⁰ investigaram fatores de risco para o tabagismo em adolescentes e identificaram que a influência de amigos fumantes e a exposição ao tabaco em casa aumentam as chances de iniciação ao hábito. O estudo, publicado na Revista de

Saúde Pública, destaca a importância de programas preventivos no ambiente escolar para reduzir essas influências.

Além disso, o estudo ERICA (Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes), conduzido por Figueiredo et al.¹¹, revelou que 18,5% dos adolescentes brasileiros já experimentaram cigarro, e 5,7% eram fumantes ativos. Esses dados reforçam a necessidade de estratégias educacionais e políticas públicas eficazes para reduzir a prevalência do tabagismo nessa faixa etária.

Por fim, a revisão de literatura realizada por Reinaldo et al.¹² destaca que o tabagismo na adolescência está associado a fatores como aceitação social e influência de familiares fumantes. O estudo também aponta que programas escolares eficazes devem abordar não apenas os riscos à saúde, mas também os fatores psicossociais que levam os jovens a iniciar o consumo do tabaco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir da análise de documentos oficiais, diretrizes e estudos científicos que incluíram dados descritivos sobre a estrutura do PSE e dados avaliativos sobre seus impactos indicam que sua atuação na prevenção do tabagismo entre adolescentes apresenta avanços significativos, embora desafios persistam na implementação de ações efetivas em todo o território nacional. O PSE, como estratégia intersetorial dos Ministérios da Saúde e da Educação, tem possibilitado uma maior integração entre as unidades escolares e os serviços de atenção primária à saúde, promovendo iniciativas preventivas que abordam temas como o uso de substâncias psicoativas, incluindo o tabaco¹³.

Estudos indicam que programas de educação em saúde voltados para adolescentes são fundamentais na redução da iniciação ao tabagismo. Segundo Malta et al.¹⁴, intervenções precoces nas escolas contribuem para a diminuição do consumo de cigarro convencional e eletrônico entre jovens, especialmente quando combinadas as campanhas de conscientização e políticas públicas restritivas à comercialização de produtos derivados do tabaco. Nesse contexto, o PSE se destaca ao oferecer um espaço institucionalizado para a realização de ações educativas, aliando informações sobre os riscos do tabagismo a práticas pedagógicas interativas.

A seguir, a tabela 1 abaixo apresenta a Matriz SWOT do PSE, sintetizando dados de avaliações governamentais, pesquisas acadêmicas e relatos de experiências municipais (como o caso de Campos dos Goytacazes/RJ). Essa análise visa subsidiar recomendações

para o aprimoramento do programa, alinhando-o às necessidades contemporâneas de prevenção ao tabagismo juvenil.

Tabela 1: tabela baseada no Programa PSE.

Matriz SWOT do Programa Saúde na Escola (PSE)

Fatores	Pontos Positivos (Forças)	Pontos Negativos (Fraquezas)
Internos	- Integração entre saúde e educação para promoção da saúde. - Abrangência nacional, beneficiando milhões de estudantes. - Foco na prevenção de doenças e hábitos prejudiciais, incluindo tabagismo. - Fortalecimento da formação de professores e profissionais da saúde. - Incentivo à participação da comunidade escolar.	- Desigualdade na implementação entre estados e municípios. - Falta de capacitação adequada para professores em algumas regiões. - Baixa continuidade de algumas ações por falta de recursos. - Necessidade de maior monitoramento e avaliação do impacto das políticas.
Fatores	Oportunidades	Ameaças
Externos	- Expansão do programa para mais escolas e municípios. - Aumento do financiamento para ações de promoção da saúde. - Parcerias com instituições de ensino superior e ONGs para pesquisa e capacitação. - Uso da tecnologia para ampliar o alcance das ações de prevenção.	- Redução de investimentos públicos na área da educação e saúde. - Influência da indústria do tabaco sobre jovens, por meio da publicidade indireta. - Resistência de algumas comunidades na adesão a práticas preventivas. - Dificuldade na fiscalização de políticas antitabagistas entre adolescentes.

Os desafios na implementação do programa são evidentes. A Matriz SWOT do PSE revela que, apesar de sua ampla abrangência e potencial preventivo, há desigualdade na aplicação do programa entre diferentes municípios, com variações na capacitação de profissionais e na infraestrutura disponível para as atividades¹⁵. Além disso, a presença crescente dos cigarros eletrônicos entre adolescentes representa uma nova ameaça, que muitas vezes não é suficientemente abordada nos materiais educativos do programa¹⁶.

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) apontam que o consumo de tabaco entre adolescentes tem diminuído ao longo dos anos devido a políticas públicas eficazes, como a proibição de propaganda e o aumento de impostos sobre cigarros. No entanto, a introdução de dispositivos eletrônicos tem desafiado essa tendência, exigindo que programas como o PSE se adaptem para incluir abordagens mais eficazes contra novas formas de consumo de nicotina⁴.

Tabela 2: Tabela baseada no Programa PSE.**Tabela Comparativa: Prevenção ao Uso do Tabaco no Programa Saúde na Escola (PSE)**

Critério	Descrição no Guia do PSE
Objetivo	Reduzir a iniciação e o consumo de tabaco entre estudantes, promovendo hábitos saudáveis.
Público-alvo	Alunos da educação básica, professores, gestores e comunidade escolar.
Estratégias de Prevenção	Ações educativas, campanhas de conscientização, envolvimento da família e fiscalização de ambientes escolares livres de fumo.
Impactos do Tabaco na Saúde	Doenças respiratórias, câncer, dependência química e comprometimento do desempenho físico.
Recomendações para a Educação Física	Incentivo à prática de atividades físicas para redução do estresse e do desejo de fumar. Uso de jogos e dinâmicas para conscientização.
Parcerias e Apoio	Ministério da Saúde, Ministério da Educação, OPAS, UNESCO, UNICEF e INCA.
Desafios	Resistência cultural, influência da indústria do tabaco e dificuldade de fiscalização de ambientes escolares.

A tabela 2 apresenta uma síntese das estratégias do Programa Saúde na Escola (PSE) para a prevenção do uso do tabaco no ambiente escolar. São destacadas as ações educativas, o público-alvo, os impactos do tabagismo na saúde e o papel da Educação Física na promoção de hábitos saudáveis. As informações evidenciam a importância da abordagem integrada do PSE, que alia conscientização, práticas esportivas e políticas públicas para reduzir a iniciação e o consumo de tabaco entre os estudantes.

Outro ponto relevante é a necessidade de maior envolvimento da comunidade escolar, incluindo familiares e professores, para garantir o sucesso das ações preventivas. Conforme destacado por Reis et al.¹⁷, a participação ativa da família e da escola no diálogo sobre os riscos do tabagismo fortalece a tomada de decisão consciente pelos adolescentes, reduzindo a vulnerabilidade ao consumo precoce.

Dessa forma, os resultados evidenciam que o PSE tem potencial para ser um instrumento fundamental na prevenção do tabagismo entre adolescentes, desde que suas ações sejam

constantemente atualizadas para refletir as mudanças no comportamento juvenil e nos desafios impostos pela indústria do tabaco. O aprimoramento da capacitação de educadores e profissionais da saúde, bem como a ampliação da cobertura do programa em áreas de maior vulnerabilidade, são estratégias fundamentais para fortalecer o impacto das ações do PSE no combate ao tabagismo juvenil no Brasil.

Detalhamento do Programa Saúde na Escola (PSE) em Campos dos Goytacazes (RJ)

Contexto

O **Programa Saúde na Escola (PSE) em Campos dos Goytacazes (RJ)** desenvolveu, em 2023, um projeto focado na prevenção ao tabagismo em escolas municipais, com ações integradas entre saúde e educação. A iniciativa foi destaque por sua abordagem prática e participativa, alcançando resultados significativos na conscientização dos adolescentes.

Metodologia e Estratégias

1. Público-Alvo:

- a. Estudantes do **6º ao 9º ano** (11–15 anos) em **10 escolas municipais** de áreas com maior vulnerabilidade social.

2. Principais Ações:

- a. **Palestras interativas:** Profissionais de saúde e ex-fumantes compartilharam experiências.
- b. **Oficinas criativas:** Produção de cartazes, vídeos e memes antitabagismo feitos pelos alunos.
- c. **Atividades físicas integradas:** A Educação Física escolar incluiu dinâmicas sobre os benefícios de uma vida sem tabaco.
- d. **Envolvimento familiar:** Reuniões com pais para alertar sobre os riscos do tabagismo precoce.

3. Duração:

- a. Intervenções mensais + atividades contínuas

Resultados Alcançados

- Redução de 22% na curiosidade sobre experimentar cigarro (dados coletados via questionários anônimos).
- 85% dos alunos aumentaram seu conhecimento sobre os malefícios do tabaco.
- Escolas criaram comitês permanentes de saúde, liderados por alunos, para dar continuidade às ações.

Fatores de Sucesso

- ✓ Parceria eficiente entre a Secretaria Municipal de Educação e a Secretaria de Saúde.
- ✓ Linguagem acessível e moderna, utilizando redes sociais e atividades lúdicas.
- ✓ Avaliação contínua com feedbacks dos estudantes para ajustar as estratégias.

Desafios Superados

- Baixo engajamento inicial: Algumas turmas demonstravam desinteresse.
- Solução: Introdução de atividades gamificadas (quiz com premiação) aumentou a participação.

Por fim, outro aspecto que merece importante destaque refere-se à necessidade de avaliações serem realizadas a médio e longo prazo para mensurar de forma mais precisa os impactos das ações promovidas pelo Programa Saúde na Escola (PSE) na prevenção do tabagismo entre adolescentes. A maioria dos estudos e intervenções relatados apresenta resultados de curto prazo, o que, embora importantes e de caráter relevante, não permite uma análise aprofundada sobre a manutenção de comportamentos saudáveis ao longo do tempo. Considerando as constantes mudanças nos hábitos de consumo juvenil, especialmente com a popularização de dispositivos eletrônicos para fumar, torna-se imprescindível uma avaliação longitudinal dos estudantes que participaram das ações educativas propostas.

Essa medida poderia permitir identificar e entender as eventuais mudanças de percepção e do comportamento dos estudantes em relação ao tabaco, se são mantidas nos anos seguintes, além de identificar eventuais correções quanto às metodologias utilizadas para os resultados apresentados. O monitoramento contínuo dos resultados, aliado a ajustes pedagógicos baseados em evidências, pode fortalecer a efetividade do PSE como política pública de promoção da saúde e prevenção ao uso de substâncias psicoativas.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa evidenciam que o Programa Saúde na Escola (PSE) é uma estratégia fundamental na prevenção do tabagismo juvenil, especialmente por meio de intervenções precoces no ambiente escolar, que, associadas a políticas públicas restritivas, contribuem para a redução da experimentação tabágica entre adolescentes como demonstrado pela queda na prevalência de fumantes entre jovens de 13 a 17 anos nos últimos anos⁴. O estudo de caso em Campos dos Goytacazes (RJ) reforça essa perspectiva, revelando que ações que integram atividades lúdicas, participação comunitária e abordagens interdisciplinares podem reduzir significativamente a intenção de fumar entre os jovens.

No entanto, persistem desafios, como desigualdades na implementação regional do programa e o aumento do uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), o que evidencia a necessidade de atualizar os materiais educativos. Programas mais eficazes incorporam educação em saúde baseada em evidências, fortalecimento da resiliência psicossocial e envolvimento familiar, como demonstrado pelos resultados obtidos em Campos, que incluem uma redução de 22% na curiosidade tabágica, 85% de melhoria no conhecimento sobre os riscos do tabaco e a criação de comitês estudantis permanentes. Esses achados estão em consonância com diretrizes internacionais, que recomendam a ampliação do PSE em todas as escolas públicas, a capacitação contínua de professores e o monitoramento anual de indicadores, sendo que escolas que seguiram essas recomendações registraram até 40% de redução na iniciação tabágica em cinco anos, consolidando o PSE como política pública prioritária para a próxima década.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: WHO; 2021 [cited 2025 Mar 27]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>
2. Carvalho CFC, Silva ST, Martins MC, Andrade AL, Lima JS, Oliveira PPV. Fatores associados à experimentação de tabaco entre adolescentes escolares brasileiros. Rev Bras Epidemiol. 2018;21 Suppl 1:e180008. doi:10.1590/1980-549720180008.supl.1
3. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tabagismo: um grave problema de saúde pública. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [cited 2025 Mar 27]. 32 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/tabagismo-um-grave-problema-de-saude-publica>
4. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar: PeNSE 2019. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [cited 2025 Mar 27]. 152 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/pense-2019>

5. Silva MR, Freitas CM, Rabelo IVM, Rodrigues LS. O papel da escola na prevenção ao tabagismo: uma revisão integrativa. *Cienc Saude Colet.* 2020;25(3):1011-24. doi:10.1590/141381232020253.16042018
6. Brasil. Ministério da Saúde, Ministério da Educação. Programa Saúde na Escola: caderno do gestor. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2025 Mar 27]. 48 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_saude_escola_caderno_gestor.pdf
7. Cardoso LSP, Moraes MM, Assunção RS. Impacto de programas de prevenção ao tabagismo na adolescência: revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(2):216-23. doi:10.1590/19840462/2019;37;2;00004
8. Souza MC, Oliveira AM, Santos LSM. Fatores de risco para o tabagismo entre adolescentes escolares. *Rev Saude Publica.* 2018;52:17. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000192
9. Souza DL, Malta DC, Barreto SM. Programas escolares de prevenção ao tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Cad Saude Publica.* 2017;33(6):e00169116. doi:10.1590/0102-311X00169116
10. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Hallal PC, Horta BL, Victora CG. Tabagismo na adolescência: fatores de risco e impacto das intervenções escolares. *Rev Saude Publica.* 2014;48(2):240-8. doi:10.1590/S0034-8910.2014048004828
11. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschner MCC, Silva TLN, Bloch KV. Experimentação e uso atual de cigarros entre adolescentes brasileiros: dados da Pesquisa ERICA. *Cad Saude Publica.* 2016;32(7):e00192815. doi:10.1590/0102-311X00192815
12. Reinaldo AMS, Oliveira ES, Ribeiro CC. Tabagismo entre adolescentes e intervenções escolares: uma revisão de literatura. *Saude Debate.* 2020;44(126):386-96. doi:10.1590/0103-1104202012602
13. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Saúde na Escola: diretrizes e estratégias. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2025 Mar 27]. 28 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_saude_escola_diretrizes_estrategias.pdf
14. Malta DC, Sardinha LMV, Mendes I. Ações do Programa Saúde na Escola e sua relação com o enfrentamento do tabagismo. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22:e190005. doi:10.1590/1980549720190005.supl.2
15. Reis LBA, Cunha MO, Lopes CS. Implementação do Programa Saúde na Escola em municípios brasileiros: uma análise SWOT. *Rev Educ Saude.* 2021;9(1):20-34. doi:10.29237/23589868.2021v9i1.p20-34
16. Silva ST, Martins MC, Figueiredo VC, Szklo AS, Cavalcante TM, Perez CA. Uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes brasileiros: um novo desafio para as políticas públicas. *Rev Bras Cancerol.* 2020;66(1):e-08345. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.8345
17. Reis R, Faria R, Gomes R. A influência da família no comportamento tabágico de adolescentes. *Psicol Estud.* 2018;23:e37361. doi:10.4025/psicolestud.v23i0.37361

CONTATO

Renato Gouveia Borgonove: renato.borgonove@fmu.br

O Uso Tópico de Bisfosfonatos em Implantes Dentários: Avanços e Potencialidades - Revisão da Literatura

Topical Use of Bisphosphonates in Dental Implants: Advances and Potentialities – Literature Review

Janaina Mendes Ferreira^a, Renata Maria Mamprin Stopiglia^a, Iris Emanuella Leite Santos^b

a: Cirurgiã Dentista, Docente do Curso de Odontologia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

b: Cirurgiã Dentista Graduada em Odontologia no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose e metástases, inibindo a reabsorção óssea por meio do bloqueio da atividade dos osteoclastos. Com o aumento da demanda por implantes dentários, a qualidade e a quantidade óssea podem comprometer a regeneração e o sucesso do tratamento. Estratégias recentes sugerem a aplicação tópica ou o uso de implantes liberadores de BFs para melhorar a fixação e a osseointegração. Essa abordagem permite o aumento das concentrações locais, evitando toxicidade sistêmica e inibindo a atividade osteoclástica, favorecendo a formação óssea, reduzindo a peri-implantite e aumentando a sobrevivência dos implantes. Este estudo consiste em revisão da literatura, objetivando levantar dados sobre o uso local de BFs e delinear perspectivas futuras em procedimentos dentários. A literatura sugere que BFs aplicados em implantes dentários demonstram efeitos benéficos na promoção da saúde óssea, redução da peri-implantite e melhora da osseointegração. Entretanto, devido à escassez de pesquisas com número significativo de pacientes e acompanhamento a longo prazo, mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia.

Descritores: bisfosfonatos, implantes dentários, osseointegração, biomateriais, engenharia tecidual

ABSTRACT

Bisphosphonates (BFs) are drugs used to treat bone diseases, such as osteoporosis and metastases, by inhibiting bone resorption through osteoclast activity inhibition. With the increasing demand for dental implants, bone quality and quantity may compromise regeneration and treatment success. Recent strategies suggest topical application or BF-releasing implants to improve fixation and osseointegration. This approach allows increased local concentrations, avoiding systemic toxicity and inhibiting osteoclastic activity, thereby promoting bone formation, reducing peri-implantitis risk, and increasing implant survival. This study consists of a literature review aimed at gathering data on the local use of BFs and outlining future perspectives in dental procedures. The literature suggests that BFs applied to dental implants demonstrate beneficial effects in promoting bone health, reducing peri-implantitis risk, and improving osseointegration. However, due to the scarcity of studies with large patient samples and long-term follow-up, further research is needed to evaluate their efficacy.

Descriptors: bisphosphonates, dental implants, osseointegration, biomaterials, tissue engineering

INTRODUÇÃO

Os Bisfosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas, cuja descoberta e desenvolvimento começaram na década de 1960¹. Eles são análogos quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico e têm a capacidade de inibir a reabsorção óssea, inativando a atividade dos osteoclastos². Os BFs são indicados no tratamento de doenças como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia e doenças oncológicas associadas a metástase no osso, como o mieloma múltiplo. Eles podem ser administrados por via oral ou intravenosa e podem ficar incorporados na matriz óssea por um longo período^{3,4}.

Paralelamente a esse cenário, é notório o crescimento considerável na procura pela substituição de dentes perdidos por terapia com colocação de implantes dentários e próteses implantossuportadas. Contudo, a qualidade e quantidade óssea dos pacientes podem ser afetadas por doenças sistêmicas e outras condições, o que pode resultar em taxas mais baixas de regeneração óssea e sucesso na terapia com implantes⁵. Tradicionalmente, o uso dos BFs tem sido realizado de forma sistêmica; porém, recentemente, tem sido sugerido que implantes que liberam BFs distintos de outros fatores de crescimento osteoindutores podem ser usados para melhorar a fixação do implante e acelerar a osseointegração. A saúde sistêmica determina a possibilidade de reabilitação com implante, enquanto a ausência de hábitos nocivos ou parafuncionais, bem como a qualidade e quantidade do tecido ósseo, determinam o sucesso do implante^{5,6}.

Recentemente, os revestimentos de superfície de implantes estudados incluem os BFs. A aplicação local destes fármacos tem o potencial de obter, localmente, concentrações elevadas, evitando, ao mesmo tempo, a toxicidade sistêmica⁷. O interesse no uso de BFs como biomoduladores ósseos em implantes dentários ocorre devido à capacidade destes medicamentos em inibir a atividade osteoclástica, tendo uma influência positiva na formação e remodelação óssea e, conseqüentemente, melhorando a osseointegração dos implantes dentários⁸. Estudos relatam que é vantajoso o uso de implantes de titânio com superfície tratada com BFs pela melhor fixação mecânica destes implantes. O aumento da formação óssea ao redor dos implantes de titânio está associado a uma melhor estabilidade mecânica. O aço inoxidável, por outro lado, é mais facilmente embutido e mostrou menor resistência mecânica de ligação do que o de titânio⁹.

Vários aspectos farmacológicos relevantes para a ação dos BFs no osso ainda não são completamente compreendidos. Isso se deve principalmente às complexas e únicas propriedades farmacológicas dos BFs. Eles apresentam propriedades que os distinguem de

outras terapias, incluindo captação seletiva no esqueleto, preferencialmente nos locais com remodelação óssea, o que é responsável pela sua eficácia e segurança¹⁰. Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de levantar dados bibliográficos sobre o uso dos BFs em diferentes formas de aplicação e discutir seus resultados, delineando uma perspectiva do uso futuro dos mesmos nos procedimentos dentários.

MÉTODO

Delineamento do Estudo

Esta é uma revisão da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹¹. A pergunta norteadora foi formulada com base na estratégia PICO: "Em pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários (P), a aplicação local de bisfosfonatos (I), comparada à ausência de tratamento ou placebo (C), influência positivamente a osseointegração e a estabilidade do implante (O)?"

Fontes de Informação e Estratégia de Busca

A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*, abrangendo publicações de janeiro de 2001 a dezembro de 2022. A estratégia de busca combinou os seguintes descritores controlados e palavras-chave: "Bisfosfonatos" AND "Implantes Dentários" AND "Osseointegração" AND ("Biomateriais" OR "Engenharia Tecidual"), e seus correspondentes em inglês: *Bisphosphonates* AND *Dental Implants* AND *Osseointegration* AND (*Biomaterials* OR *Tissue Engineering*).

Critérios de Elegibilidade

Inclusão: (i) estudos originais, ensaios clínicos, estudos *in vivo* e *in vitro* que investigassem a aplicação tópica/local de BFs em implantes dentários; (ii) textos completos disponíveis nos idiomas português ou inglês; (iii) estudos que reportassem desfechos relacionados à osseointegração, estabilidade primária/secundária ou formação óssea peri-implantar. Exclusão: (i) revisões de literatura, cartas ao editor, relatos de caso e resumos de congressos;

(ii) estudos que não apresentassem dados específicos sobre a interação BFs-implante; (iii) artigos com metodologia incompleta ou indisponível.

Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Os estudos foram selecionados por meio da leitura de títulos, resumos e textos completos dos artigos previamente identificados.

Avaliação da Qualidade Metodológica

Foram considerados aspectos como randomização, cegamento, tamanho amostral, clareza na descrição dos métodos e conflitos de interesse.

Síntese dos Resultados

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos (diferentes modelos experimentais, intervenções e desfechos), optou-se por uma síntese qualitativa dos dados, organizada por tipo de estudo e desfecho avaliado.

Resultados da Busca

Após a triagem inicial, recuperação de textos completos e aplicação dos critérios de elegibilidade, 52 estudos foram incluídos nesta revisão.

REVISÃO DE LITERATURA

Osseointegração

A osseointegração é definida como uma ligação direta entre o implante e o osso, sem interposição de tecido mole, permitindo que o implante suporte carga funcional. Logo após a instalação do implante, proteínas plasmáticas aderem à superfície, formando um coágulo, e a angiogênese torna-se mais evidente na parte esponjosa do osso vivo. Os principais fatores de risco para o insucesso da osseointegração incluem: tabagismo, radioterapia, diabetes, doença periodontal ativa, osteoporose, idade do paciente e densidade óssea deficiente, sendo o tabagismo um dos principais fatores comprometedores^{12,13}.

Antes da colocação de implantes nos maxilares, a quantidade e qualidade óssea devem ser avaliadas radiograficamente¹⁴. Uma variedade de técnicas de imagem está disponível, desde radiografias convencionais (periapical, oclusal, panorâmica e cefalométrica) até técnicas mais específicas, como a tomografia computadorizada^{14,15}. Cada modalidade possui vantagens, desvantagens e indicações específicas¹⁴.

É de extrema importância realizar uma análise minuciosa, iniciando com uma anamnese criteriosa para verificar o estado geral de saúde do paciente, seguida de exames laboratoriais e radiográficos. Isso garante um planejamento adequado e a verificação da condição óssea, assegurando o sucesso da osseointegração. Essa análise baseia-se na classificação da qualidade óssea, como: tipo I (osso cortical denso); tipo II (osso cortical denso e osso trabeculado grosso); tipo III (osso cortical fino e trabeculado fino); tipo IV (osso trabeculado fino). O tipo ósseo II é o mais indicado para alcançar uma osseointegração com boa estabilidade primária¹².

A osseointegração assemelha-se ao processo de cicatrização óssea, porém é modificada pelas características do implante, pela estabilidade da fixação e pelas injúrias térmicas da fresagem. A perfuração para o implante não é necessariamente acompanhada por necrose óssea; assim, a etapa de aposição óssea periférica pode iniciar-se mesmo sem uma etapa prévia de remodelagem do osso necrosado, permitindo que o osso neoformado suporte as pressões derivadas da função oclusal¹⁶.

Bisfosfonatos

Os BFs são fármacos sintéticos análogos ao pirofosfato (uma substância endógena, inibidora natural da reabsorção óssea)¹. Presentes na corrente sanguínea, os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita dos ossos e afetam processos intracelulares. Eles promovem a diminuição da atividade osteoclástica e da reabsorção óssea, levando a célula à morte por apoptose, o que estimula indiretamente a atividade osteoblástica². Essa alteração ocorre também devido ao efeito antiangiogênico dos BFs, ou seja, existe uma diminuição na formação de tubos capilares e do fator de crescimento endotelial¹².

A principal função dos BFs é inibir a reabsorção óssea, mas, como efeito colateral, leva também a uma redução da renovação e da remodelação óssea. Eles agem inibindo a diferenciação e a maturação dos osteoclastos¹³.

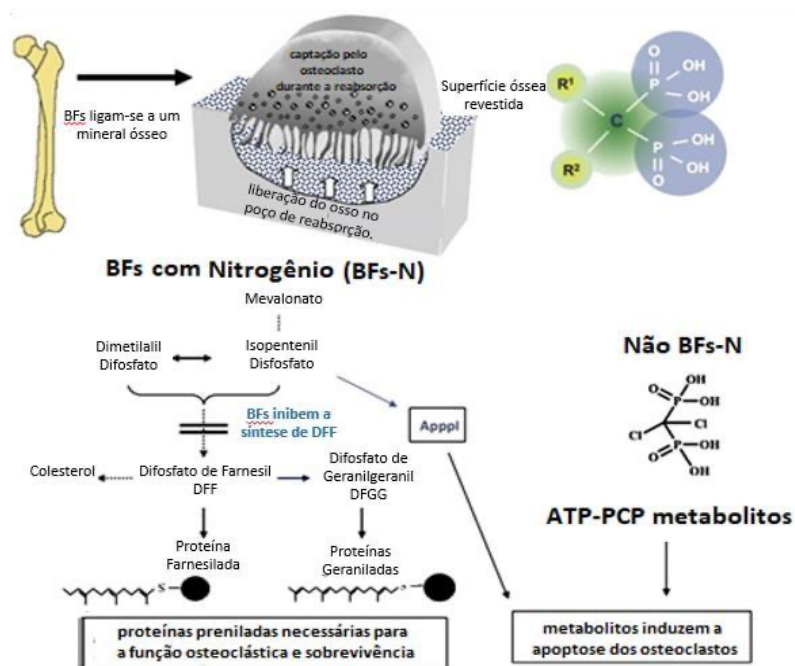


Figura 1. Mecanismos celulares e bioquímicos de ação dos BFs.

Fonte: Russell, R. Graham G. *Bisphosphonates: The first 40 years. Bone.* 2011;(49):2–19.

Após a endocitose dos BFs, os osteoclastos apresentam alterações morfológicas, como a perda da superfície ativa (borda em escova), essencial na liberação de íons H^+ (acidificação do meio) e enzimas lisossômicas (como a catepsina K), responsáveis pela dissolução dos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. A perda desta superfície ativa diminui a área de contato com a matriz óssea no processo de reabsorção, fazendo o osteoclasto perder sua capacidade de reabsorção, promovendo sua apoptose e, consequentemente, a diminuição da reabsorção óssea¹⁰.

Os BFs são drogas utilizadas no tratamento de pacientes com metástases ósseas (câncer de mama, próstata, pulmão), mieloma múltiplo, doença de Paget e osteoporose^{3,17}. Eles se apresentam sob duas formas químicas principais: não nitrogenados e nitrogenados. Devido à importância do uso desses fármacos, deve-se estar ciente dos efeitos colaterais correlacionados^{2,18}. Um efeito significativo é a osteonecrose dos maxilares (ONM), considerada a complicação mais grave. Existem diversos tipos de BFs no mercado, como Alendronato, Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato, Etidronato, Clodronato e Neridronato, porém alguns são mais prescritos que outros. Segundo estudos, o Alendronato é um dos mais utilizados. Essas drogas podem ser administradas via oral e intravenosa (IV). O uso intravenoso de BFs é a forma mais potente e considerada com maior predisposição para o desenvolvimento de osteonecrose, enquanto o risco via oral é extremamente baixo^{12,13,19}.

Tabela 1. Medicamentos mais utilizados encontrados na literatura:

Princípio ativo	Nome Comercial	Geração	Via de Administração
Iodronato	Didronel®	1°	Oral
Alendronato	Forsamax®	2°	Oral
Pamidronato	Aredial®	2°	Oral
Zoledronato	Zometa® Aclasta®	3°	IV
Ibandronato	Boniva®	3°	Oral / IV
Risedronato	Actonel®	3°	Oral

Fonte: Ruggiero et al. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J. Oral Maxillofac Surg* 2014.

A ação dos BFs varia de acordo com o seu tipo: os BFs não nitrogenados são menos potentes (primeira geração), e os nitrogenados são mais potentes devido à sua modificação para obterem um melhor desempenho antirreabsortivo (segunda e terceira geração). Os BFs intravenosos são empregados em casos mais graves, no tratamento de pacientes oncológicos²⁰.

Alguns fatores devem ser levados em consideração, como: fármaco utilizado, dose, via de administração e tempo de tratamento. A maior incidência da osteonecrose associada aos BFs está relacionada aos BFs nitrogenados administrados por via intravenosa, acometendo a mandíbula na maioria dos casos²¹.

Em relação aos BFs nos implantes, a literatura mostrou o uso do ácido zoledrônico, ibandronato²², clodronato⁶, risedronato²³ e pamidronato. Combinações dos mesmos também foram utilizadas, tendo como método de aplicação o uso tópico. Guimarães e colaboradores⁵ aplicaram 1 mL de gel de alendronato de sódio (10 mg/g) diretamente no leito implantar previamente à colocação do implante. Em outros estudos, os BFs foram incorporados na superfície dos implantes através de redes de fibrina ou fibrinogênio^{8,24}, ou ainda, pela imersão do implante nos BFs²⁵ durante períodos que variaram entre 24 horas e 1 semana. Já Zuffetti e colaboradores recorreram a uma técnica combinada com aplicação direta no leito implantar e imersão do implante numa solução aquosa de clodronato 3%, durante 5 minutos⁶.

Efeitos Colaterais dos Bisfosfonatos

O tratamento sistêmico com essas drogas tem sido associado a uma série de complicações, incluindo efeitos colaterais renais e gastrointestinais, especialmente úlceras esofágicas. Além disso, existem relatos na literatura de osteonecrose dos maxilares, além da inibição da cicatrização de tecidos moles e duros, acumulando-se no tecido ósseo devido ao aumento da dosagem^{12,19}. A razão pela qual os BFs afetam exclusivamente o osso maxilar não é clara, e muitos fatores podem estar implicados, incluindo as características anatômicas do osso alveolar, sua fina camada epitelial sobrejacente, estresse mecânico causado pela mastigação e processos inflamatórios (periodontite)²⁶.

Embora existam muitos dados sobre os efeitos benéficos dos BFs no tratamento das doenças ósseas avançadas, esses fármacos são associados não só a um aumento da massa óssea e diminuição do risco de fraturas, como também diversos relatos documentam a capacidade destes medicamentos em causar lesões locais de osteonecrose. Muitos casos inicialmente relatados ocorreram após cirurgia óssea em pacientes que faziam uso de BFs mais potentes contendo nitrogênio: o pamidronato e o ácido zoledrônico. Todavia, lesões de osteonecrose também foram relatadas com BFs orais: o risedronato e o alendronato¹⁵.

A patogênese da osteonecrose dos maxilares ainda é pouco compreendida e parece ter múltiplos fatores envolvidos. A diminuição da renovação óssea pode contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose, resultando em atividade inadequada de células que reabsorvem o osso, o que impede a cicatrização após a extração dentária²⁷. A infecção local é um fator importante na ocorrência da osteonecrose, com a presença de leucócitos e bactérias no tecido afetado²⁸. As bactérias estimulam a reabsorção óssea, contribuindo para a necrose. Além disso, as bactérias podem aumentar a reabsorção óssea localmente por meio da produção de citocinas. A mucosa oral danificada pode contribuir para a infecção, que, por sua vez, pode causar mais danos à mucosa. Os BFs também podem afetar a resposta imune à infecção, ativando células específicas (células T) e prejudicando a resposta imune^{29,30}. O denosumabe, assim como alguns tratamentos para o câncer, pode afetar a função dos monócitos, sendo um possível fator contribuinte para o desenvolvimento da osteonecrose³¹. Os BFs também podem ter efeitos antiangiogênicos^{29,30} e o uso de inibidores de tirosina quinase e anticorpos monoclonais pode estar associado à ocorrência de osteonecrose, isoladamente ou em combinação com BFs e denosumabe^{32,33}. Por último, a predisposição genética pode aumentar o risco de osteonecrose em certos indivíduos que apresentam polimorfismos no gene da farnesil pirofosfato sintase ou nos genes do citocromo P450 CYP2C8^{34,35}.

Um risco potencial associado aos implantes dentários revestidos com BFs seria a redução da reabsorção em caso de infecção, preservando o osso infectado, levando à osteomielite crônica, semelhante à osteonecrose da mandíbula³⁶. No entanto, se tais efeitos adversos locais aparecerem, o problema seria facilmente resolvido removendo o osso contendo bisfosfonato nas imediações do implante⁸.

Num contexto geral, o uso dos BFs situa a utilização dos mediadores angiogênicos junto ao tratamento odontológico. Porém, a literatura vem demonstrando nos últimos anos que a engenharia tecidual vem contribuindo na minimização dos efeitos que impedem a osseointegração, a qual poderia levar ao insucesso da terapia peri-implantar^{1,16,23}.

Uso dos Bisfosfonatos como Revestimento no Peri-implante

A pesquisa clínica tem se dedicado a estudar como aprimorar a recuperação e prevenir a deterioração do osso em cirurgias de implantes. O titânio e o aço inoxidável têm sido as opções mais comuns como materiais para implantes dentários, devido à sua alta resistência mecânica, excelente biocompatibilidade, baixo potencial de toxicidade e elevada resistência à corrosão³⁷. Entretanto, o titânio em sua forma pura é altamente reativo, mas quando entra em contato com o oxigênio, forma-se uma camada superficial de óxido de titânio (TiO₂), que estabiliza a superfície e permite a osseointegração³⁸. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas várias superfícies de implantes com características distintas, com o objetivo de aprimorar a osseointegração^{1,22}.

Recentemente, os estudos têm se concentrado em revestimentos de superfície de implantes que incluem os BFs^{1,39}. Apesar dos efeitos colaterais graves associados ao uso sistêmico desses medicamentos, têm-se observado resultados promissores com sua aplicação localizada⁵. A administração local desses fármacos possibilita a obtenção de concentrações elevadas na região, ao mesmo tempo em que minimiza a toxicidade sistêmica⁴⁰. O interesse no uso de BFs como biomoduladores ósseos em implantes dentários deve-se à sua capacidade de inibir a atividade dos osteoclastos, o que tem um efeito benéfico na formação e remodelação óssea, melhorando assim a osseointegração dos implantes de titânio, sem causar efeitos colaterais indesejáveis em todo o organismo⁵.

Implantes dentários com revestimento liberador de fatores bioativos (BFs) têm demonstrado reduzir a perda óssea marginal em comparação com implantes sem esse revestimento⁴¹. Após a colocação do implante, ocorre uma pequena reabsorção óssea marginal e essas pequenas alterações são consideradas parte de um processo fisiológico⁴². Fatores bioativos, como os

BFs ou a proteína morfogenética óssea 2²², têm sido utilizados em implantes de várias maneiras, como revestimentos biomiméticos ou plasma pulverizado, devido à sua afinidade com hidroxiapatita e fosfatos de cálcio⁴³. Outras abordagens incluem a fixação de BFs à superfície de titânio através de fibrinogênio⁴¹, anodização e tratamento térmico²², ou imobilização em uma superfície porosa. Para garantir uma entrega eficaz de medicamentos, é necessário um meio de liberação sustentada e lenta do agente farmacológico do dispositivo de entrega⁴⁴.

DISCUSSÃO

Além da odontologia, considera-se o uso de parafusos revestidos com BFs para fixação de fraturas osteoporóticas, maior longevidade da fixação externa e melhor estabilidade inicial em substituições articulares, demonstrando que o tratamento com BFs pode melhorar a estabilidade inicial de artroplastias totais do joelho⁴⁵.

Entretanto, observa-se também variabilidade nas metodologias, doses e tipos de BFs utilizados na literatura. Embora os BFs compartilhem propriedades fundamentais como classe farmacológica, existem diferenças químicas, bioquímicas e farmacológicas significativas entre as moléculas, especialmente quanto à velocidade e duração de ação³. A evidência disponível sugere que cada BF apresenta um perfil distinto de ligação mineral e ações bioquímicas intracelulares^{2, 46}.

Wehner e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos após cultura celular em superfícies de titânio revestidas com BFs⁴⁷. A fosfatase alcalina é considerada um marcador amplamente utilizado para a diferenciação precoce de osteoblastos *in vitro* e é crucial para a formação óssea⁴⁸, aumentando a concentração local de fosfato inorgânico e promovendo processos de mineralização⁴⁹. Esta meta-análise mostrou que o revestimento de superfícies de titânio com BFs aumenta a atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos após 3 dias (n = 1), 7 (n = 7), 14 (n = 6) e 21 (n = 3) dias (coeficiente beta de 7 dias = 1,363, valor p = 0,001; coeficiente beta de 14 dias = 1,325, valor p < 0,001; coeficiente beta de 21 dias = 1,152, valor p = 0,159), sugerindo que os revestimentos de BFs em superfícies de implantes de titânio podem ter efeitos benéficos no comportamento osteogênico de osteoblastos cultivados *in vitro*⁴⁷.

Em um estudo de Abtahi e colaboradores (2012), selecionaram dezesseis pacientes para receber implantes de titânio pareados na maxila, de forma randomizada e duplo-cega. Um implante em cada par foi revestido com uma fina camada de fibrinogênio contendo 2 BFs e o

outro implante não foi tratado. A fixação foi avaliada pela medição da frequência de ressonância (Quociente de Estabilidade do Implante – QEI), servindo como um proxy para a rigidez da construção osso-implante. O aumento do QEI aos 6 meses de seguimento foi a variável primária e nenhum dos pacientes apresentou complicações. A frequência de ressonância aumentou 6,9 unidades QEI a mais para os implantes revestidos ($p = 0,0001$; Cohen's $d = 1,3$). A diferença média no aumento do QEI e o tamanho do efeito sugeriram uma melhora clinicamente relevante, e as radiografias mostraram menor reabsorção óssea na margem do implante tanto aos 2 meses ($p = 0,012$) quanto aos 6 meses ($p = 0,012$). Os autores concluíram que um revestimento fino de fibrinogênio com eluição de BFs pode melhorar a fixação de implantes metálicos no osso humano⁸.

Dentre as metodologias do uso dos BFs locais, um estudo levantou a hipótese de que a reabsorção de enxertos ósseos tratados com uma solução de ibandronato seria menos avançada do que os enxertos ósseos tratados com solução salina. Selecionaram dez pacientes submetidos à osteotomia sagital bilateral e incluíram em um estudo duplo-cego randomizado com controles internos. Cada paciente recebeu um enxerto ósseo tratado com solução de ibandronato em um lado e um enxerto tratado com soro fisiológico (controles) no lado oposto. Radiografias para a medição do volume ósseo foram obtidas em 2 semanas e 6 meses após a cirurgia. Em oito dos nove pacientes, os enxertos ósseos de ibandronato mostraram um aumento no volume ósseo em comparação com a linha de base, com um ganho médio de 126 mm^3 (40% a mais que na linha de base), com uma variação de $+27$ a $+218 \text{ mm}^3$. Apenas um enxerto tratado com ibandronato apresentou diminuição do volume ósseo (8%). Nos controles, foi observada uma perda média de volume ósseo de -146 mm^3 (58% da linha de base), com uma variação de -29 a -301 mm^3 . Esses resultados demonstraram que o uso local de ibandronato em enxertos ósseos aumenta o volume ósseo remanescente, oferecendo novas oportunidades para cirurgias bucomaxilofaciais na preservação de enxertos ósseos e colocação de implantes dentários⁵⁰.

Em outro estudo de Abtahi e colaboradores (2016), elegeram dezesseis pacientes com necessidade de pelo menos 2 implantes dentários na maxila em locais com qualidade óssea semelhante (idade média de 65 anos, 11 mulheres) para receberem um implante revestido com BFs e um implante comum. Durante o primeiro follow-up, seus resultados demonstraram sucesso em 14 pacientes e em 2 não houve resultado significativo. Após 18 meses, todos os implantes estavam funcionando bem, com pouca perda óssea geral, embora um paciente tenha apresentado maior reabsorção, cerca de 2 mm para ambos os implantes. A perda óssea marginal média para os implantes de controle foi de 0,66 mm, variando de 0 a 1,75 mm. Em 5 anos, dos 14 pacientes, 2 haviam falecido, mas não foram relatados problemas com os

implantes pelos familiares dos pacientes e os demais pacientes não apresentaram complicações nos implantes ao longo do tempo. Em sua conclusão, sugeriram que um revestimento fino de fibrinogênio com eluição de BFs poderia melhorar a fixação de implantes metálicos no osso humano⁴².

Corroborando com os resultados de Abtahi, um estudo de Zuffetti e colaboradores concluiu que a administração tópica de BFs pode afetar positivamente a sobrevida do implante na pré-carga e nas fases pós-carga em pacientes parcial e totalmente edêntulos. Em seu estudo, avaliaram a eficácia da administração tópica de BFs na terapia com implantes de pacientes com edentulismo bilateral ou total. Foram selecionados 39 pacientes, onde cada um recebeu de um lado implantes controle (forma convencional) e do outro lado implantes teste com uma solução de clodronato a 3% misturada com um surfactante (*Tween-20*) na proporção de 1:3, administrada topicamente na superfície do implante e no local do implante. No total, 150 implantes foram colocados. O torque de inserção do implante não foi inferior a 30 Ncm e um total de 7 implantes falharam no grupo controle. Nenhuma falha ocorreu no lado do teste. Até o acompanhamento de 5 anos, nenhuma outra falha do implante foi registrada e as taxas de sobrevivência para os grupos de teste e controle foram, respectivamente, 100% e 91,3%, sendo a diferença significativa ($p < 0,01$). A perda óssea marginal média foi de 0,85, 1 e 0,71 mm no grupo de teste e 1,12, 1 e 0,85 mm no grupo de controle após 1 ano⁶.

Apesar das variações nas abordagens metodológicas para avaliar a integração óssea dos implantes, a maioria dos estudos relatou resultados favoráveis após a aplicação local de BFs diversos. Um autor observou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de implantes teste e controle²³. Em contraste, Guimarães e colaboradores (2015) constataram que a aplicação local de alendronato no leito implantar teve um efeito adverso na integração óssea dos implantes⁵.

Uma outra revisão sistemática de Kumar e colaboradores (2021) avaliou 18 estudos sobre o efeito dos BFs como agente bioquímico tópico no osso alveolar em pacientes com defeitos ósseos periodontais e, subsequentemente, seu nível clínico de inserção e nível ósseo marginal ao redor dos implantes dentários. Eles concluíram que os BFs aplicados localmente induzem a regeneração óssea em defeitos periodontais e diminuem a taxa de perda óssea marginal após a terapia com implantes dentários¹⁷. Em concordância, outro estudo de Sarkar e colaboradores (2015) mostrou que os alvéolos de extração que receberam BFs via esponjas de colágeno produziram menor perda óssea marginal em comparação com aqueles que receberam apenas esponjas de colágeno⁵¹.

Por fim, é importante ressaltar que muitos fatores podem influenciar o resultado de implantes dentários; dentre eles, a qualidade e a quantidade de osso disponível na região a ser implantada são dois fatores essenciais que desempenham papéis vitais no sucesso da cirurgia do implante dental⁵².

CONCLUSÃO

A literatura consultada indica que os BFs aplicados localmente em implantes dentários promovem a saúde óssea, reduzem o risco de peri-implantite e melhoram a osseointegração, aumentando a taxa de sobrevivência dos implantes. Além disso, observou-se melhora na fixação mecânica de implantes, configurando-se como uma abordagem promissora para pacientes com cicatrização normal ou comprometida. Entretanto, ressalta-se as limitações desta revisão, incluindo a escassez de estudos clínicos com número significativo de pacientes e a ausência de acompanhamentos prolongados. Dessa forma, conclui-se que mais pesquisas são necessárias para avaliar a aplicação de BFs locais, isolados ou associados a outros materiais, com o objetivo de estabelecer protocolos seguros e eficazes a longo prazo na implantodontia.

REFERÊNCIAS

1. Seedat PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, et al. Bisphosphonates in dentistry: historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone*. 2021;147:115933.
2. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6):733-59.
3. Kellesarian SV, Subhi AS, Saleh Binshabaib M, Javed F. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(7):530-41.
4. Kumar KC, Bhattarai BP, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha M. Effect of locally delivered bisphosphonates on alveolar bone: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2021;21(3):101580.
5. Guimarães MB, Bueno RS, Blaya MB, Shinkai RS, Marques LM. Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(11):1423-9.
6. Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M. The topical administration of bisphosphonates in implant surgery: a randomized split-mouth prospective study with a follow-up up to 5 years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 1:e168-76.

7. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ.* 2008;72(8):919-29.
8. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012;50(5):1148-51.
9. Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials.* 2004;25(11):2133-8.
10. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42-9.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
12. Gonçalves SM, Pinheiro JC, Leite RB, et al. Influência da utilização dos bisfosfonatos na osseointegração dos implantes dentários. *Res Soc Dev.* 2020;9(11):e2499119736.
13. Fernandes SL, Souza BM, Souza CR, Gonçalves-Júnior U, Carrijo MO, Thiegui NET, et al. Bisfosfonatos e a osseointegração: revisão de literatura. *J Multidiscip Dent.* 2020;10(1):25-8.
14. Jacobs R, Adriansens A, Naert I, Quirynen M, Hermans R, van Steenberghe D. Predictability of reformatting computed tomography for preoperative planning of endosseous implants. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28(1):37-41.
15. Misch CE. Densidade óssea: fator determinante para o plano de tratamento. In: Misch CE, editor. *Implantes dentais contemporâneos.* 3. ed. São Paulo: Santos; 2008. p. 130-46.
16. Davarpanah M, Martinez H, Tecucianu JF, Celletti R, Lazzara R. *Manual de implantodontia clínica.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
17. Kumar KC, Bhattarai BP, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha M. Effect of locally delivered bisphosphonates on alveolar bone: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2021;21(3):101580.
18. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42(3):175-95.
19. Cunha KS, Lippert VF, Baldino MEL, Dreyer JW, Cunha RM. Alternativa de tratamento reabilitador para pacientes em uso de bisfosfonato intravenoso: relato de caso clínico. *Rev Odontol Araçatuba.* 2019;40(1):29-34.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
21. Abdou WM, Shaddy AA. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc.* 2009;(9):143-82.
22. Lee S, Oh T, Bae T, Lee M, Soh Y, Kim B, et al. Effect of bisphosphonates on anodized and heat-treated titanium surfaces: an animal experimental study. *J Periodontol.* 2011;82(7):1035-42.
23. Alenezi A, Chrcanovic B, Wennerberg A. Effects of local drug and chemical compound delivery on bone regeneration around dental implants in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2018;33(1):e1-e18.

24. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(1):49-58.
25. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol.* 1999;70(2):151-8.
26. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27 Suppl 12:38-46.
27. Allen MR. Animal models of osteonecrosis of the jaw. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(4):358-60.
28. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015;94(4):534-9.
29. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62(22):6538-44.
30. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25(3):144-50.
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
32. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone.* 2009;44(1):173-5.
33. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):181-8.
34. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:579-83.
35. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and nonsymptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):271-84.
36. Friedl G, Radl R, Stihsen C, Rehak P, Aigner R, Windhager R. The effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty. A randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(2):274-81.
37. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):505-20.
38. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J.* 2014;8:50-5.

39. Shah NP, Nayee S, Pazianas M, Sproat C. Beyond ONJ: a review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *Br Dent J.* 2017;222(9):727-30.
40. Houshmand B, Rahimi H, Ghanavati F, Alisadr A, Eslami B. Boosting effect of bisphosphonates on osteoconductive materials: a histologic in vivo evaluation. *J Periodontal Res.* 2007;42(2):119-23.
41. Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2013;92(3):279-83.
42. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: radiographic follow-up after five years of loading. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1564-9.
43. Pyo SW, Kim YM, Kim CS, Lee IS, Park JU. Bone formation on biomimetic calcium phosphate-coated and zoledronate-immobilized titanium implants in osteoporotic rat tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):113-20.
44. Najeeb S, Siddiqui F, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS, Ansari SA. Effect of bisphosphonates on root resorption after tooth replantation: a systematic review. *Dent Traumatol.* 2017;33(2):77-83.
45. Wermelin K, Suska F, Tengvall P, Thomsen P, Aspenberg P. Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. *Histomorphometry in rats. Bone.* 2008;42(2):365-71.
46. Simon JA. Are all bisphosphonates the same? Potential reasons for clinical differences: a perspective. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(4):719-27.
47. Wehner C, Lettner S, Moritz A, et al. Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):125.
48. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem.* 1997;30(8):573-93.
49. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):4-12.
50. Abtahi J, Klintström B, Klintström E. Ibandronate reduces the surface bone resorption of mandibular bone grafts: a randomized trial with internal controls. *JBMR Plus.* 2021;5(3):e10468.
51. Sarkar A, Singhvi N, Shetty JN, et al. The local effect of alendronate with intraalveolar collagen sponges on post extraction alveolar ridge resorption: a clinical trial. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(2):344-56.
52. Castro CG, Zancopé K, Veríssimo C, Soares CJ, Neves FD. Strain analysis of different diameter Morse taper implants under overloading compressive conditions. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1.

CONTATO

Janaina Mendes Ferreira: janaina.mendes@fmu.br

O papel do Ly6C na resposta imune a Leishmaniose visceral

The Role of Ly6C in the Immune Response to Visceral Leishmaniasis

Carlos Eduardo Maia Perez^a, Denis Pinto Garcia^a, Ivanilso Pereira da Silva^a, Lara Carolina Norberto Rodrigues da Silva^a, Nathalia Cruz de Victo^b

a: Graduandos em Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

Este trabalho de revisão da literatura elucidou a relevância da proteína Ly6C na resposta imunológica contra a leishmaniose visceral, uma doença parasitária severa causada pelo protozoário do gênero *Leishmania spp.* Apesar de sua caracterização limitada a camundongos, a Ly6C demonstrou ser essencial em várias células imunológicas, como neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e células Natural Killer. Entre suas funções destacam-se o recrutamento celular, a migração para locais de infecção e a coexpressão com citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2. Neutrófilos Ly6C⁺ agem na resposta inicial à infecção, enquanto monócitos e macrófagos regulam a resposta inflamatória e promovem reparação tecidual. As células dendríticas, em interação com linfócitos T CD4⁺ e células Natural Killer, desempenham papel crucial na formação de granulomas e no controle da infecção. Porém, a análise da literatura ressaltou a ausência de evidências sobre a expressão da proteína Ly6C em humanos, reforçando a necessidade de mais estudos para explorar seu papel em diferentes modelos, sugerindo o potencial da Ly6C como um possível alvo terapêutico inovador.

Descritores: Ly6C, leishmaniose visceral, resposta imune

ABSTRACT

This review article elucidated the relevance of the Ly6C protein in the immune response against visceral leishmaniasis, a severe parasitic disease caused by *Leishmania spp.* Despite being characterized exclusively in mice, Ly6C has been shown to be essential in various immune cells, including neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, and T and NK lymphocytes. Its functions include cell recruitment, migration to infection sites, and the coexpression of pro-inflammatory cytokines such as IFN- γ , TNF, and IL-2. Ly6C⁺ neutrophils play a role in the early response to infection, while monocytes and macrophages regulate inflammation and promote tissue repair. Dendritic cells, in interaction with CD4⁺ T cells and NK cells, are essential for granuloma formation and infection control. Ly6C also regulates the adhesion and migration of T lymphocytes to infection sites, facilitating an effective immune response. The review analysis highlighted the lack of evidence for Ly6C expression in humans, highlighting the need for further studies to explore its role in different models, suggesting the potential of Ly6C as an innovative therapeutic target.

Descriptors: Ly6C, visceral leishmaniasis, immune response

INTRODUÇÃO

Lymphocyte Antigen 6 Complex, Locus C (Ly6C) é uma proteína extracelular pertencente ao complexo de antígenos de linfócitos 6 (Ly6), que foi identificado na década de 1970 em camundongos e contém mais de 20 genes estruturalmente relacionados ao cromossomo 15 em camundongos¹. Diversas proteínas Ly6 são expressas de maneira específica em diferentes linhagens celulares, sendo úteis como marcadores para identificar subpopulações e diferenciação celular, embora a função fisiológica da maioria das proteínas Ly6 permaneça enigmática¹.

A proteína Ly6C possui dois genes homólogos, localizados adjacentes um ao outro na seção intermediária do complexo Ly6, compartilhando 95% de similaridade em suas sequências genômicas e de proteínas^{1,2}. Esses genes são denominados Ly6C1 e Ly6C2^{1,2}. Ly6C é encontrada em subpopulações de linfócitos T, monócitos, neutrófilos, células *natural killer* (NK) e células dendríticas (CDs), entre outras^{1,3}.

A molécula Ly6C apresenta expressão aumentada nas células mieloides da medula óssea ao longo do processo de diferenciação hematopoiética, particularmente durante os estágios de maturação que originam neutrófilos e monócitos¹. Esse padrão de expressão está associado à regulação transcricional específica do gene Ly6C cuja ativação é modulada por citocinas pró-inflamatórias¹. Dentre essas, destacam-se os interferons tipo I (como IFN- α e IFN- β) e tipo II (IFN- γ), que atuam por meio de seus respectivos receptores e vias de sinalização intracelular, culminando na ativação de fatores de transcrição como STAT1 e STAT2¹. Esses fatores reconhecem e se ligam a elementos de resposta a interferon localizados na região promotora do gene Ly6C promovendo sua transcrição em resposta a estímulos imunológicos¹. Dessa forma, a expressão de Ly6C é tanto um marcador de diferenciação mielóide quanto um indicador de ativação inflamatória induzida por interferons¹.

Embora o papel dessa proteína na resposta imune após a estimulação por interferons (IFNs) ainda não esteja totalmente claro¹, a presença de linfócitos T CD4⁺Ly6C⁺ efetores tem sido associada à proteção contra reinfecções em infecções parasitárias crônicas, como a infecção por protozoários do gênero *Leishmania spp.*⁴. Explorar a função do Ly6C na resposta imune à leishmaniose visceral (LV) pode fornecer novos *insights* sobre os mecanismos de resposta do corpo contra essa doença devastadora, justificando a revisão aprofundada dessa proteína.

O presente trabalho visou investigar o papel da proteína Ly6C na resposta imune contra a infecção por leishmaniose visceral. Para tanto, é fundamental caracterizar a expressão de Ly6C em diferentes subpopulações de linfócitos T, monócitos, neutrófilos, células NK e CDs. Compreender como Ly6C é expressa e regulada nestas células permitirá elucidar os

mecanismos imunológicos envolvidos na defesa contra a leishmaniose e potencialmente abrir novos caminhos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

MÉTODO

Para a elaboração deste artigo de revisão da literatura, foram estabelecidos critérios na seleção de artigos que discutissem a ação da proteína Ly6C em diferentes células do sistema imunológico. A pesquisa concentrou-se na análise da expressão gênica do Ly6C e sua relevância nas respostas imunológicas associadas à infecção pelo protozoário do gênero *Leishmania spp.*, causador da leishmaniose.

A compreensão da leishmaniose incluiu uma revisão abrangente sobre sua sintomatologia, causas, tratamentos, modos de transmissão e regiões de maior prevalência. Essa abordagem permitiu estabelecer uma correlação mais precisa entre a proteína Ly6C e a patologia.

No total, foram selecionados 108 artigos: 49 focados na proteína Ly6C e 59 para entender a leishmaniose; foram excluídos 81 artigos por não trazer informações relevantes ou por falar algo que já havia em outros.

Os dados foram obtidos a partir de bases de dados acadêmicas amplamente reconhecidas, incluindo Pudmed, *Oxford Journals Collection* e sites governamentais. A busca foi realizada utilizando combinações de palavras-chave relacionadas: Ly6C; Ly6C função; Leishmaniose; *Leishmania*, tipos de leishmaniose.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Leishmaniose é uma doença de característica infecciosa causada por um parasita, protozoários do gênero *Leishmania spp.*, um agente causador de uma variedade de doenças humanas, existem três formas principais da doença que apresentam desde infecções cutâneas subclínicas ou difusas, mucocutâneas e LV, predominantemente nos países em desenvolvimentos ou regiões de extrema pobreza⁵⁻⁹. Anualmente, estima-se que ocorra entre 50,000 a 90,000 de novos casos de LV em todo o mundo, mas apenas 25% a 45% são notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS). Vale ressaltar que, a doença possui um alto potencial para causar surto e mortalidade⁶.

Existem mais 90 espécies de flebotomíneos que atuam como vetores dos protozoários do gênero *Leishmania spp.*⁷. Certamente, a leishmaniose é uma patologia causada por mais de 20 espécies diferentes dos protozoários do gênero *Leishmania spp.*^{7,18}. As três espécies

principais responsáveis por causar a LV, conhecidamente como “Calazar” são as *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasis*, parasitas intracelulares obrigatório dimórfico, que afetam sobretudo os órgãos internos dos hospedeiros ^{5,6}.

A LV é a forma mais preocupante da doença ^{5,7}. A *Leishmania* é um parasita que infecta tanto humanos quanto alguns animais, podendo conduzir o indivíduo contaminado por um quadro clínico severo e sua contaminação acontece pela picada do flebotomíneo fêmea infectada que se alimenta de sangue para produzir seus ovos assim iniciando seu ciclo de vida (Figura 1) ¹¹.

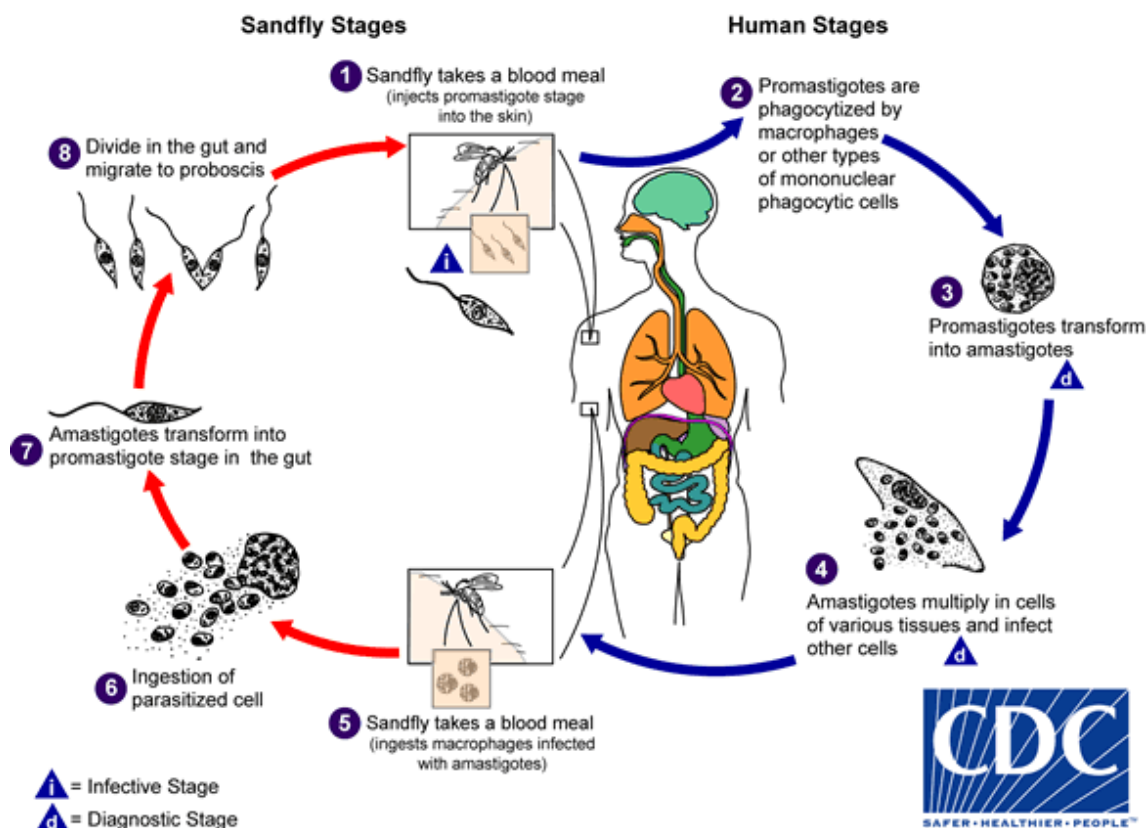


Figura 1. Ciclo de vida do parasita, destacando as fases dentro do vetor flebotomíneo fêmea e do hospedeiro ¹¹.

Após a invasão hepática, protozoários do gênero *Leishmania spp.* infectam células fagocíticas como macrófagos e células dendríticas (CDs) nas quais diferenciam-se para a forma amastigota intracelular ^{5,7}. Durante a fase aguda da infecção, esses parasitas conseguem persistir em um microambiente caracterizado por baixa concentração de citocinas inflamatórias e reduzida ativação de linfócitos T efetores, o que favorece sua replicação e expansão intracelular ^{5,7}. Como consequência, a carga parasitária hepática atinge seu pico, estimulando os macrófagos residentes infectados a secretarem quimiocinas inflamatórias como CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) e CXCL10 (IP-10), que promovem o recrutamento de monócitos inflamatórios e granulócitos para o foco da infecção ^{5,7}.

Com o avanço da resposta imune, ocorre a formação de granulomas organizados, estruturas compostas por células fagocíticas ativadas e linfócitos T, que desempenham papel essencial no controle da infecção ^{5,7}. Esse processo está associado à ativação da resposta imune adaptativa, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IFN- γ , que promovem a ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos para o antígeno parasitário, resultando na redução progressiva da carga parasitária hepática ^{5,7}.

Constantemente, a presença da *L. infantum* no baço causa grandes alterações patológicas e o englobamento de falha na formação de granulomas, esplenomegalia e ruptura da arquitetura esplênica ⁵. Alterações nos níveis de TNF estão associados à eliminação de macrófagos da zona marginal, enquanto a IL-10 contribui para a migração de células dendríticas, resultando em uma imunização inicial ineficaz de células T ⁵.

A proteína Ly6C desempenha um papel fundamental no sistema imunológico, sendo expressa em diferentes tipos de células envolvidas na resposta imune ¹. Esta proteína participa de processos de sinalização, ativação celular e diferenciação entre outras, contribuindo tanto para a resposta imune inata quanto adaptativa ^{7,10,12,13}.

A seguir, serão descritas as principais células do sistema imunológico em que a Ly6C atua, ressaltando suas funções e o impacto da presença dessa proteína em cada uma delas.

Neutrófilos Ly6C⁺Ly6G⁺ e sua interação com os protozoários do gênero *Leishmania* spp.

Os neutrófilos tanto na medula óssea quanto na circulação possuem a expressão uniforme da proteína Ly6C em sua membrana e para diferenciá-lo dos outros leucócitos, que também expressam essa molécula, é usado como marcador a proteína Ly6G ¹ assim sendo usualmente identificados como CD11b⁺Ly6C⁺Ly6G⁺Gr-1⁺ no modelo murino ²⁰. Estudos mostram que esses neutrófilos estão envolvidos na transição de macrófagos Ly6C^{hi} para Ly6C^{lo} expressando espécies reativas de oxigênio (ROS), sinalizando a reparação tecidual do fígado ²². Apesar da expressão dessas proteínas, ainda são necessários mais estudos para compreender completamente suas funções ²².

Durante os estágios iniciais da infecção por protozoários do gênero *Leishmania* spp., os neutrófilos representam a primeira linha de defesa celular do sistema imune inato a entrar em contato com os parasitas na forma promastigota metacíclica ¹⁴. Mesmo que a quantidade de parasitas inoculados durante a picada da fêmea do flebotomíneo infectado seja relativamente baixa, a lesão tecidual causada pelo vetor desencadeia um rápido recrutamento de neutrófilos para o local da inoculação ¹⁴. Esses polimorfonucleares (PMNs), em grandes quantidades,

fagocitam os promastigotas e formam um tampão celular no sítio da infecção, atuando como barreira inicial contra a disseminação do patógeno ¹⁴. Além disso, estudos indicam que componentes da microbiota associada ao vetor possuem a capacidade de modular a resposta imune do hospedeiro, intensificando o recrutamento de neutrófilos e promovendo a secreção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β) ^{10,13,14}. Essa ativação exacerbada pode, paradoxalmente, favorecer a sobrevivência e disseminação do parasita, contribuindo para o estabelecimento bem-sucedido da infecção ^{8-10,13,14}.

Depois de alguns dias é realizada a transição de neutrófilos apoptóticos para monócitos inflamatórios, onde o parasita induz modificações anti-inflamatórias que, em razão ao recrutamento numeroso de neutrófilos, levam ao aumento de células imaturas em vez de células maduras, alterando a resposta imune na falta de IL-12 secretada por células dendríticas, alterando a resposta imune, e consequentemente levando a sobrevivência do parasita e sua multiplicação em fissão binária leva a progressão da doença no hospedeiro ^{12, 13, 14}.

Monócitos/Macrófagos Ly6C⁺ e suas funções na resposta imune contra leishmaniose visceral

Os monócitos são fagócitos mononucleares que desempenham um papel crucial na resposta inicial e crônica do corpo contra infecções, ajudando a identificar e eliminar patógenos invasores ¹⁵. Eles migram rapidamente da medula óssea em resposta à secreção de *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) por células lesionadas ou infectadas, que se ligam ao receptor de quimiocina *C-C motif chemokine receptor 2* (CCR2) dos monócitos ^{15,16}.

Após o recrutamento para o sítio inflamatório, os monócitos desempenham múltiplas funções imunológicas, incluindo a fagocitose de patógenos e detritos celulares, a secreção de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6) e anti-inflamatórias (como IL-10), a apresentação de antígenos via MHC de classe II, além da capacidade de diferenciação em macrófagos ou células dendríticas, de acordo com os sinais do microambiente local ^{15,16}. No modelo murino, os monócitos são caracterizados fenotipicamente como CD11b⁺Ly6C⁺Ly6G⁻ ¹⁷. Dentro dessa população Ly6C⁺, distinguem-se dois subtipos principais: os monócitos clássicos (Ly6C^{hi}), associados a um perfil pró-inflamatório e envolvidos em respostas agudas à infecção, e os monócitos não clássicos (Ly6C^{lo}), que apresentam funções regulatórias e patrulham o endotélio vascular, sendo geralmente associados a atividades anti-inflamatórias e de resolução da inflamação ¹⁷.

Estudos evidenciam que na ausência de monócitos Ly6C^{hi}, camundongos da linhagem B6 Ccr2^{-/-} não conseguem gerar uma resposta T_H1 precoce eficaz, resultando em um aumento na carga parasitária tecidual ¹⁶, enquanto em um experimento recente foi demonstrado que os monócitos Ly6C^{hi} têm um papel patogênico na promoção da sobrevivência do parasita¹⁷. Durante a infecção por *L. donovani*, a hematopoiese de emergência leva à diferenciação de monócitos Ly6C^{hi} em monócitos reguladores na medula óssea, contribuindo para a sobrevivência do parasita¹⁷ e sua disseminação para o fígado e o baço ^{10,18}.

Embora não sejam descritos diretamente nas principais regiões de infecção por *L. donovani*, os monócitos Ly6C^{hi} na cavidade peritoneal podem fagocitar eficientemente o parasita na forma amastigota ¹⁶. A presença e o aumento de monócitos CD11b⁺Ly6C^{lo} foram recentemente descritos como importantes para a regulação do crescimento e remodelação arquitetônica do baço durante a leishmaniose visceral experimental, especialmente na vascularização da polpa vermelha associada à esplenomegalia ^{19,20}, além de patrulharem as paredes dos vasos sanguíneos ^{14,20}.

Os macrófagos, por outro lado, são células versáteis do sistema imunológico e alvo preferencial junto às células dendríticas nos hospedeiros vertebrados, para multiplicação de *L. infantum*, cujo contato ocorre ao chegarem no fígado pela veia porta, após contato com os macrófagos se iniciam o processo de invasão e colonização celular ^{5,7,8,13}. Nos últimos anos, a nova classificação de macrófagos Ly6C^{hi} e Ly6C^{lo} tem sido amplamente utilizada para estudar macrófagos derivados de monócitos e descrever seus estados em diferentes microambientes teciduais diferenciando duas populações de macrófagos baseadas na expressão da proteína Ly6C, refletindo suas origens, funções e características fenotípicas distintas ²¹.

Os macrófagos Ly6C^{hi} advém de monócitos circulantes Ly6C^{hi}, expressam mediadores inflamatórios como TNF, IL-1 β e TGF- β ²¹. Em tais condições, a respostas inflamatória promovida pelos macrófagos Ly6C^{hi} é indispensável, pois não só combate infecções, mas também inicia o processo de reparo tecidual atuando como mediadores da inflamação aguda e da regeneração tecidual ^{7,13,21}. Desse modo, os macrófagos Ly6C^{lo} podem proceder de monócitos circulantes Ly6C^{lo}, ou através, da conversão de macrófagos Ly6C^{hi} em resposta a estímulos do microambiente tecidual e atuam tanto na pós-infecção ou lesão, facilitando a regeneração e cura ²¹.

Células Natural Killer Ly6C⁺ na resposta imune contra a leishmaniose visceral

As células *natural killer* (NK) têm um papel fundamental na defesa do organismo, são células linfoides inatas (ILCs) efetoras, geradas de células progenitoras da medula óssea (MO), tem funções citolíticas e imunomoduladoras que reconhecem e eliminam células estressadas ou anormais, como às células infectadas por parasitas, vírus ou células neoplásicas²¹. Em camundongos, diferentemente dos outros leucócitos que expressam de maneira abundante pelo menos uma proteína do complexo Ly6, as células NK expressam essas proteínas de maneira branda, tendo como característica ser a única que apresenta somente as proteínas Ly6B, Ly6C e Ly6E ¹.

Em estudos com camundongos, foram identificadas duas principais subpopulações de células NK maduras, divididas em subconjuntos de células NK em estado ativo Ly6C^{lo} e células NK em estado de repouso Ly6C^{hi} ²³, que podem ser ativadas em resposta a IL-15 ou infecções virais²⁴. Sabe-se que uma de suas várias funções é a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , e tem um papel importante na citotoxicidade, apesar de não ter um receptor de antígeno-específico rearranjado como os linfócitos B e T, possuem muitos receptores ativadores e inibidores que reconhecem células-alvo ²³. Por outro lado, células NK colinérgicas, capazes de sintetizar e liberar acetilcolina, demonstraram eficácia na eliminação de leucócitos Ly6C^{hi} durante processos infecciosos²³. Essa ação está associada à supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para a modulação negativa da resposta inflamatória e para a prevenção de danos teciduais excessivos ²³.

Além do poder destrutivo, as células NK produzem quimiocinas como XCL1 e CCL5, que atraem outras células imunológicas para o local da infecção ou inflamação, assim apresentando funções de recrutamento ^{22,23}. Frente a infecção pela LV, as células NK são recrutadas pelas CDs, que apresentam o antígeno específico do parasita, aumentando a citotoxicidade e expressão de IFN- γ das células NK ⁹, eliminando diretamente células infectadas e a ativando os macrófagos no fígado, mesmo seu papel sendo menos protagonista que dos linfócitos T ⁵.

Como consequência, os macrófagos infectados têm uma capacidade reduzida de produzir IL-12 de forma eficaz, destacando a importância das células dendríticas e NK na resposta imunológica⁵. Assim, a interação entre células T CD4⁺, células dendríticas (CDs) e NK no fígado é essencial para a formação de granulomas e a defesa contra leishmaniose ⁵.

Células dendríticas Ly6C⁺ na resposta imune contra a leishmaniose visceral

As CDs inflamatórias expressam, além da molécula Ly6I, ambas as isoformas da proteína Ly6C, Ly6C1 e Ly6C2 ^{1,3}. Essas células podem ser fenotipicamente identificadas como CD11b⁺CD11c⁺MHCII⁺Ly6C⁺, um perfil associado a funções apresentadoras de antígenos e à regulação da resposta imune inflamatória ²⁴. Como mencionado anteriormente, essas CDs inflamatórias representam alvos preferenciais para a infecção e replicação da forma amastigota de *Leishmania infantum* em hospedeiros vertebrados, favorecendo o estabelecimento e a disseminação do parasita ⁵.

Quando adquirem o antígeno da *Leishmania*, a partir de macrófagos infectados ou por fragmentos na zona marginal, as CDs migram para as bainhas linfoides periarteriolares (PALS), localizadas no baço, onde secretam IL-12 e apresentam antígenos para as células NK e linfócitos T, induzindo a citotoxicidade e secreção de INF- γ das células NK e diferenciação de linfócitos T_H1, na qual lida com a eliminação do parasita ^{7,9}, a *L. infantum* não induz essa mesma resposta em macrófagos na zona marginal ⁷.

A interação direta com as CDs melhora o recrutamento de neutrófilos durante a infecção por *L. infantum* ⁹, sendo que a imunidade inata é crucial para a interação entre as CDs e linfócitos T CD4⁺, assim providenciando a diferenciação para subpopulações de linfócitos T_H1 ¹². A interação das CDs e linfócitos T_H1 específicos do fígado providencia uma resposta inflamatória adequada para a formação de granulomas associados a secreção de IL-2, IL-12, TNF- α e INF- γ , proporcionando um ambiente hostil ao patógeno e favorecendo o controle da infecção ⁷.

As CDs infectadas por *L. infantum* expressam menos moléculas coestimuladoras e altos níveis de IL-10, assim desregulando a resposta imune efetora dos linfócitos T_H1 ⁹. Quando ocorre destruição de células dendríticas foliculares (localizadas nos folículos linfoides), há um sucesso na infecção da *L. infantum*, pois o sistema imunológico não consegue mais gerar uma resposta imune eficaz, já que as CDs que apresentam antígenos para os linfócitos T CD4⁺ para gerar um granuloma e secretam a IL-12 ^{5,7}.

Nas infecções secundárias, há uma diferenciação dos linfócitos T de memória central (T_{CM}) em linfócitos T efetores (T_{EFF}) de vida curta, por conta da apresentação dos antígenos da *L. infantum* pelas CDs ¹². As CDs também são utilizadas como depósitos de antígenos pelos linfócitos T_{EFF} ¹².

Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺Ly6C⁺ na imunidade contra leishmaniose visceral

Os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são essenciais na resposta imunológica contra a LV ^{4,14,25}. Essas células aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2, que auxiliam no combate à infecção ²⁵. Pacientes assintomáticos apresentam um número aumentado de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ que produzem grandes quantidades de IFN- γ , sugerindo uma maior resistência humana à infecção por *Leishmania* ⁸.

Estudos mostram que linfócitos T CD8⁺ regulam a adesão endotelial e o recrutamento de outros linfócitos T CD8⁺, enquanto linfócitos T CD4⁺ atuam principalmente no controle da infecção ^{1,2,5,25}. Diferentes subtipos de linfócitos T *helpers* ou auxiliares CD4⁺ (T_H), como T_H1, T_H2, T_H17 e T reguladoras (T_{REG}), também contribuem para a resposta imunológica contra a infecção ⁹. Em especial, os linfócitos T_H1 que produzem IFN- γ são cruciais para a resolução da LV ²⁶.

A proteína Ly6C desempenha um papel importante na resposta imune mediada por linfócitos T ¹. Sua expressão é induzida por IFNs tipo I e II, participando da ativação e do direcionamento dos linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺ para os locais de infecção ¹. Além disso, a Ly6C regula a adesão e migração desses linfócitos, facilitando a interação com células dendríticas parasitadas que produzem IL-12, desencadeando a resposta T_H1 efetora ^{1,5}.

Os linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ são cruciais para a imunidade contra reinfecções por protozoários do gênero *Leishmania spp.* ⁴. Presentes em grande quantidade no sangue periférico, eles migram rapidamente para locais afetados e secretam citocinas ao entrar em contato com antígenos sem se dividir, sugerindo um comportamento de linfócitos T_{EFF} ao invés de células de memória ⁴. Além disso, linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ são CD27⁻, um fenótipo associado a um papel de curta duração nos tecidos ⁴.

Durante as infecções crônicas por *L. donovani*, estudos mostram que os linfócitos T_{CM} mantêm uma alta frequência de linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ sendo fortemente coexpressado com T-bet, um marcador de alta capacidade protetora, essencial para o controle da infecção ^{4,8}. Em uma análise comparativa entre as populações de linfócitos CD4⁺Ly6C⁺ contra os CD4⁺Ly6C⁻, foi observado uma alta expressão de IFN- γ e T-bet nas populações Ly6C⁺ em comparação com a população Ly6C⁻, indicando um papel importante do Ly6C na resposta efetora ⁴. A imunidade contra *L. donovani* depende principalmente da eficiente resposta mediada pelos linfócitos T_{CM} de longa duração, sendo cruciais para a geração de linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ durante a imunidade dependente de antígeno (Figura 2) ¹².

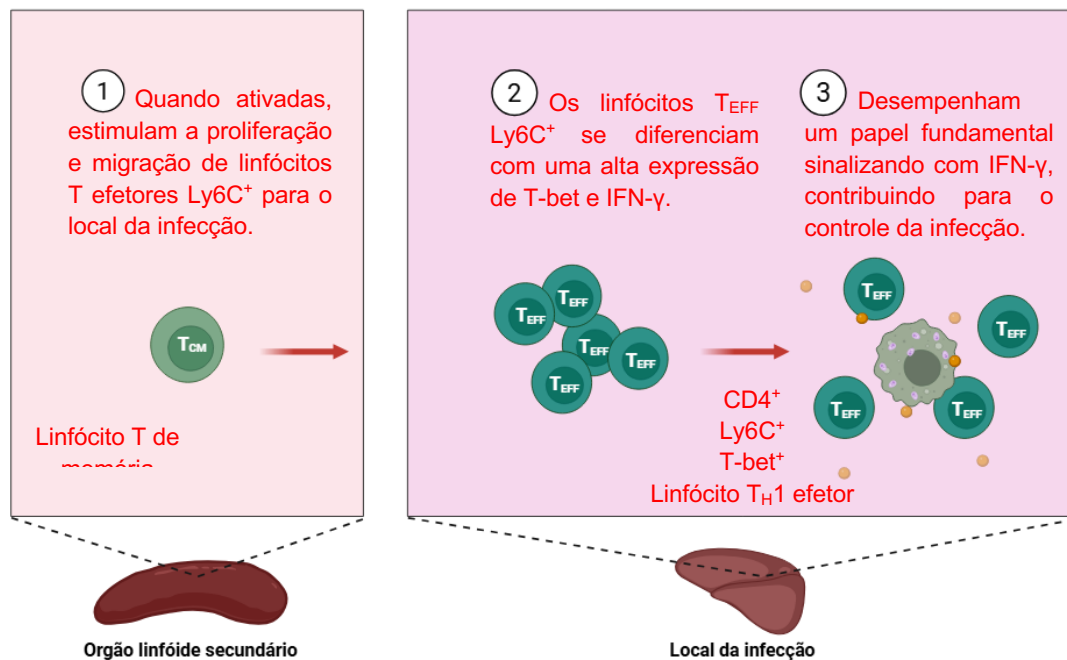


Figura 2. Durante infecções crônicas por *Leishmania donovani*, linfócitos T de memória central (T_{CM}) localizados em órgãos linfóides secundários, como linfonodos e baço, geram linfócitos efetores (T_{EFF}) $Ly6C^+$ com alta expressão de T-bet e IFN- γ ¹². Esses linfócitos desempenham papel essencial na resposta imunológica, contribuindo para o controle eficaz da infecção ¹².

Fonte: Imagem elaborada pelos autores.

Os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+ Ly6C^+$ desempenham um papel essencial na resposta imunológica contra a LV ^{1,27}. Eles aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , TNF e IL-2, que são cruciais para combater a infecção ^{1,27}. A proteína Ly6C regula a adesão e migração dos linfócitos T, facilitando a resposta imune ^{1,27}. No entanto, não foram encontrados estudos que mostram a presença da proteína Ly6C em humanos, sendo apenas caracterizados em camundongos (Figura 3) ^{1,27}.

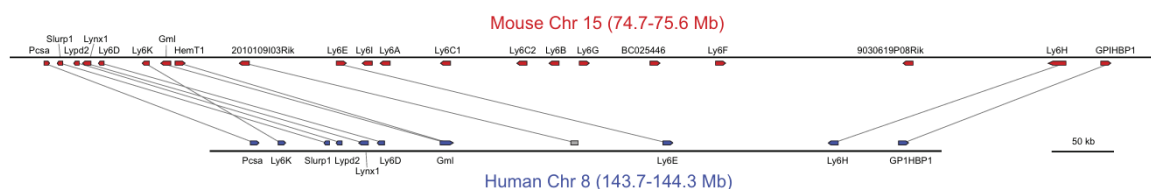


Figura 3. Figura adaptada de artigo da análise de sintenia entre os genes Ly6 no cromossomo 15 em camundongos e na região correspondente no cromossomo 8 em humanos, Ly6C1 e Ly6C2 não são caracterizados como genes ortólogos em humanos ¹.

CONCLUSÃO

O presente trabalho investigou o papel crucial da proteína Ly6C na resposta imune contra a infecção por LV em camundongos. Com base nas descobertas apresentadas, ficou evidente que a expressão de Ly6C em diversas subpopulações de células imunes, como linfócitos T, monócitos/macrófagos, neutrófilos, células NK e células dendríticas, é fundamental para a efetividade da resposta imune contra os protozoários do gênero *Leishmania spp.*

Os neutrófilos, ao expressarem uniformemente Ly6C, exercem uma função crucial na fagocitose inicial dos promastigotas, embora a transição do parasita para monócitos inflamatórios permita sua persistência. Os monócitos Ly6C⁺ migram rapidamente para os locais de inflamação, desempenhando funções como fagocitose, coexpressão de citocinas e apresentação de antígenos, sustentando a resposta imune inicial e prolongada.

As células dendríticas Ly6C⁺ destacam-se na formação de granulomas e na interação com linfócitos T CD4⁺, criando um ambiente inflamatório essencial para a eliminação do parasita. Macrófagos, que expressam Ly6C de forma abundante, tornam-se alvos preferenciais para a multiplicação de *Leishmania*, enquanto suas dinâmicas de membrana, como a presença de colesterol, facilitam a internalização do parasita. Ao mesmo tempo, quimiocinas como CCL3, CCL5 e CXCL10 secretadas pelos macrófagos recrutam monócitos e granulócitos, mas a infecção pode inibir a produção de IL-12, prejudicando a ativação eficaz das células T CD4⁺.

Além disso, células NK Ly6C⁺ desempenham papel vital na destruição de células infectadas e na coexpressão de citocinas que modulam a resposta imune adaptativa, interagindo diretamente com células T CD4⁺ e células dendríticas para formar granulomas e amplificar a defesa contra a LV. Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ Ly6C⁺ são essenciais na imunidade, promovendo a coexpressão de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2, e atuando de forma eficaz em infecções crônicas por meio de subpopulações T_{EFF} Ly6C⁺. Embora a função de Ly6C em humanos ainda não esteja completamente elucidada, sua presença comprovada em modelos murinos indica potencial para futuras investigações sobre o papel dessa proteína em diferentes organismos.

Essas descobertas destacam a importância de Ly6C e a complexidade das interações celulares na resposta imune contra a leishmaniose visceral, proporcionando uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimento de tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Lee PY, Wang JX, Parisini E, Dascher CC, Nigrovic PA. Ly6 family proteins in neutrophil biology. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013 Oct;94(4):585–94.
2. Morimoto J, Matsumoto M, Miyazawa R, Oya T, Tsuneyama K, Matsumoto M. No Major Impact of Two Homologous Proteins Ly6C1 and Ly6C2 on Immune Homeostasis. *ImmunoHorizons*. 2022 Mar 1;6(3):202–10.
3. Spindler KR, Welton AR, Lim ES, Duvvuru S, Althaus IW, Imperiale JE, et al. The Major Locus for Mouse Adenovirus Susceptibility Maps to Genes of the Hematopoietic Cell Surface-Expressed LY6 Family. *The Journal of Immunology*. 2010 Feb 17;184(6):3055–62.
4. Peters NC, Pagán AJ, Lawyer PG, Hand TW, Henrique Roma E, Stamper LW, et al. Chronic Parasitic Infection Maintains High Frequencies of Short-Lived Ly6C+CD4+ Effector T Cells That Are Required for Protection against Re-infection. *Gazzinelli RT, editor. PLoS Pathogens*. 2014 Dec 4;10(12):e1004538.
5. Nieto A, Domínguez-Bernal G, Orden JA, De La Fuente R, Madrid-Elena N, Carrión J. Mechanisms of resistance and susceptibility to experimental visceral leishmaniasis: BALB/c mouse versus syrian hamster model. *Veterinary Research*. 2011 Feb 23;42(1).
6. World Health Organization. *Leishmaniasis* [Internet]. World Health Organization. World Health Organization: WHO; 2023.
7. Samant M, Sahu U, Pandey SC, Khare P. Role of Cytokines in Experimental and Human Visceral *Leishmaniasis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2021;11:624009.
8. Singh OP, Hasker E, Sacks D, Boelaert M, Sundar S. Asymptomatic *Leishmania* Infection: A New Challenge for *Leishmania* Control. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2014 May 15;58(10):1424–9.
9. Yasmin H, Adhikary A, Al-Ahdal MN, Roy S, Kishore U. Host–Pathogen interaction in *Leishmaniasis*: Immune response and vaccination strategies. *Immuno* [Internet]. 2022 Mar 1;2(1):218–54.
10. Picard M, Calaisely Soundaramourty, Silvestre R, Jérôme Estaquier, Sónia André. *Leishmania* infantum Infection of Primary Human Myeloid Cells. *Microorganisms* [Internet]. 2022 Jun 17 [cited 2024 Oct 6];10(6):1243–3.
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC - DPDx - *Leishmaniasis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>
12. Seyed N, Rafati S. Th1 concomitant immune response mediated by IFN- γ protects against sand fly delivered *Leishmania* infection: Implications for vaccine design. *Cytokine*. 2020 Aug;155247.
13. Loria-Cervera EN, Andrade-Narvaez F. The role of monocytes/macrophages in *Leishmania* infection: A glance at the human response. *Acta Tropica*. 2020 Jul;207:105456.
14. Hohman LS, Peters NC. CD4+ T Cell-Mediated Immunity against the Phagosomal Pathogen *Leishmania*: Implications for Vaccination. *Trends in Parasitology*. 2019 Jun;35(6):423–35.
15. Hoenow S, Yan K, Noll J, Groneberg M, Casar C, Lory NC, et al. The Properties of Proinflammatory Ly6Chi Monocytes Are Differentially Shaped by Parasitic and Bacterial Liver Infections. *Cells* [Internet]. 2022 Aug 16 [cited 2024 Nov 2];11(16):2539.
16. Romano A, Brown N, Ashwin H, Doebl JSP, Hamp J, Osman M, et al. Interferon- γ -Producing CD4+ T Cells Drive Monocyte Activation in the Bone Marrow During Experimental *Leishmania* donovani Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021 Sep 7;12.
17. Matte C, Arango Duque G, Descoteaux A. *Leishmania* donovani Metacyclic Promastigotes Impair Phagosome Properties in Inflammatory Monocytes. *Infection and Immunity* [Internet]. [cited 2023 Mar 26];89(7):e00009-21.
18. Heyde S, Philipsen L, Formaglio P, Fu Y, Baars I, Guido Höbbel, et al. CD11c-expressing Ly6C+CCR2+ monocytes constitute a reservoir for efficient *Leishmania* proliferation and cell-to-cell transmission. *PLOS Pathogens*. 2018 Oct 22;14(10):e1007374–4.
19. Cunha J, Carrillo E, Sánchez C, Cruz I, Moreno J, Cordeiro-da-Silva A. Characterization of the biology and infectivity of *Leishmania* infantum viscerotropic and dermatropic strains isolated from HIV+ and HIV- patients in the murine model of visceral *leishmaniasis*. *Parasites & Vectors*. 2013;6(1):122.
20. Pinar Yurdakul, Dalton JE, Beattie L, Brown N, Sibel Ergüven, Asher Maroof, et al. Compartment-Specific Remodeling of Splenic Micro-Architecture during Experimental Visceral *Leishmaniasis*. 2011 Jul 1;179(1):23–9.
21. Li Y, Zhang Y, Pan G, Xiang L, Luo D, Shao J. Occurrences and Functions of Ly6Chi and Ly6Clo Macrophages in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 30;13

22. Vivier E, Rebuffet L, Narni-Mancinelli E, Stéphanie Cornen, Igarashi RY, Fantin VR. Natural killer cell therapies. *Nature*. 2024 Feb 21;626(8000):727–36.
23. Li Y, Zhang Y, Pan G, Xiang L, Luo D, Shao J. Occurrences and Functions of Ly6Chi and Ly6Clo Macrophages in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 30;13
24. Omi A, Enomoto Y, Kiniwa T, Miyata N, Miyajima A. Mature resting Ly6C(high) natural killer cells can be reactivated by IL-15. *European journal of immunology* [Internet]. 2014 Sep;44(9):2638-47.
25. Bernardo L, Solana JC, Sánchez C, Torres A, Reyes-Cruz EY, Carrillo E, et al. Immunosuppressants alter the immune response associated with Glucantime® treatment for *Leishmania* infantum infection in a mouse model. *Frontiers in Immunology*. 2023 Dec 1;14.
26. Sanjay Varikuti, Natarajan G, Volpedo G, Singh B, Hamza O, Messick GV, et al. MicroRNA 155 Contributes to Host Immunity against *Leishmania* donovani but Is Not Essential for Resolution of Infection. *Infection and Immunity* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2024 Oct 3];87(8).
27. Upadhyay G. Emerging Role of Lymphocyte Antigen-6 Family of Genes in Cancer and Immune Cells. *Frontiers in Immunology*. 2019 Apr 24;10.

CONTATO

Carlos Eduardo Maia Perez: cadu.maia2001@gmail.com

Leite humano: modulador da microbiota intestinal e da imunidade do lactente

Human milk: modulator of the gut microbiota and immunity of the infant

Fabiana Alferes Miniaci^a, Ana Carolina Lavio Rocha^b

a: Graduanda do Curso de Nutrição do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

b: Nutricionista, Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

RESUMO

A relevância do aleitamento humano na formação da microbiota intestinal e no desenvolvimento do sistema imunológico infantil é amplamente reconhecida, uma vez que sua composição é completa e adequada. O presente estudo tem como objetivo investigar o papel do aleitamento materno na formação da microbiota intestinal e impacto na imunidade no lactente. A partir de uma revisão narrativa da literatura, a análise de doze estudos evidenciou que a composição única do leite humano, rica em oligossacarídeos, imunoglobulinas e outros componentes bioativos, favorece a colonização por bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que desempenham papéis cruciais na maturação da barreira intestinal e na proteção contra patógenos. Comparado à fórmula, o leite humano induz uma microbiota menos diversa, porém mais funcional e especializada para promover a saúde do lactente. Além disso, a Imunoglobulina A materna demonstra seletividade na proteção e promoção de bactérias comensais, influenciando diretamente o ecossistema microbiano do lactente. Conclui-se assim que a nutrição na primeira infância é fundamental para o desenvolvimento da microbiota intestinal e saúde do lactente e a relação entre dieta, microbiota e sistema imunológico é dinâmica e decisiva para a programação da saúde, isso reforça a recomendação da Organização Mundial da Saúde sobre o aleitamento materno e estimula novas estratégias nutricionais quando necessário.

Descritores: aleitamento materno, leite humano, microbioma gastrointestinal, imunidade

ABSTRACT

The importance of breastfeeding in the formation of the intestinal microbiota and the development of the infant's immune system is widely recognized, given its complete and adequate composition. This study aims to investigate the role of breastfeeding in the formation of the gut microbiota and its impact on immunity in infants. Based on a narrative review of the literature, the analysis of twelve studies showed that the unique composition of human milk, rich in oligosaccharides, immunoglobulins, and other bioactive components, favors the colonization of beneficial bacteria such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, which play crucial roles in the maturation of the intestinal barrier and protection against pathogens. Compared to formula, human milk induces a less diverse but more functional and specialized microbiota to promote infant health. Furthermore, maternal immunoglobulin A demonstrates selectivity in protecting and promoting commensal bacteria, directly influencing the infant's microbial ecosystem. It is therefore concluded that nutrition in early childhood is fundamental for the development of the intestinal microbiota and the health of the infant, and the relationship between diet, microbiota and the immune system is dynamic and decisive for health planning. This reinforces the World Health Organization's recommendation on breastfeeding and encourages new nutritional strategies when necessary.

Descriptors: breastfeeding, milk, human, gastrointestinal microbiome, immunity

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o leite humano é o alimento ideal como fonte de nutrição exclusiva até os seis meses de vida do lactente e complementado até os dois ou mais, com a inclusão gradual de alimentos de forma adequada e oportuna, uma vez que o leite humano possui uma composição completa de energia e nutrientes.¹

O leite humano evoluiu ao longo do tempo, não apenas para fornecer os nutrientes essenciais para o crescimento, mas para oferecer uma variedade de moléculas bioativas que impactam de maneira significativa a colonização e a sucessão microbiana.²

A infância representa uma fase crítica para a formação da microbiota intestinal, um processo complexo conhecido pelo impacto de longo prazo na saúde e no risco de desenvolvimento de doenças. A colonização microbiana do trato gastrointestinal está fundamentalmente relacionada à programação metabólica, à maturação do sistema imunológico e ao desenvolvimento saudável do sistema gastrointestinal.³

Alterações na colonização microbiana durante a infância tem sido associada a um maior risco de diversas condições, como asma, dermatite atópica, alergias alimentares, diabetes, doenças inflamatórias intestinais e obesidade, isso ressalta que a infância é um período crucial para a formação da microbiota intestinal.² O corpo humano possui trilhões de células microbianas, cujas atividades coordenadas são fundamentais para a vida. Essas células atingem sua maior densidade no intestino, onde constituem uma comunidade microbiana complexa chamada microbiota intestinal. Essa microbiota se desenvolve durante a infância do hospedeiro, alcançando sua forma adulta ao longo do tempo.³

A microbiota intestinal é responsável por muitas funções imunológicas e protetoras ao seu hospedeiro ao longo da vida. Os micróbios comensais ajudam a prevenir a colonização intestinal de microrganismos nocivos à saúde e ajudam na prevenção das violações da barreira intestinal, excluindo os patógenos e estimulando a produção epitelial de peptídeos antimicrobianos. Ademais, micróbios intestinais comensais no início da vida (por exemplo, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*) podem melhorar o desenvolvimento da barreira intestinal, fortalecendo as junções das células epiteliais intestinais.^{3,4}

Evidências sugerem que o leite humano regula de maneira ideal a colonização e a composição da microbiota intestinal infantil, com implicações para a saúde a curto e longo prazo. Os componentes do leite humano também interferem na interação entre a microbiota intestinal infantil e a estimulação do sistema imunológico, um processo crítico e essencial para o desenvolvimento saudável do sistema imunológico, dessa forma, é importante a realização

de estudos para compreender a importância do leite humano e assim se possa formular aconselhamentos nutricionais assertivos e estimular o aleitamento materno para os recém-nascidos.¹ Deste modo, essa revisão tem como foco investigar o papel do aleitamento materno na formação da microbiota intestinal e impacto na imunidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada entre março e outubro de 2025, por meio de buscas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores em inglês *breastfeeding*, *human milk*, *gut microbiota* e *immunity*, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, utilizando a seguinte estratégia de busca: *(breastfeeding)* OR *(human milk)* AND *(gut microbiota)* AND *(immunity)*.

Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na íntegra, no idioma inglês e que abordassem a relação entre leite humano, microbiota intestinal e sistema imunológico do lactente. Foram excluídos estudos duplicados, artigos que não apresentavam relação direta com o tema proposto, estudos realizados exclusivamente com animais e publicações sem acesso ao texto completo.

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos encontrados na busca. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura completa para avaliação da elegibilidade. Ao final do processo, doze artigos foram selecionados para compor a análise e discussão deste estudo.

RESULTADOS

Tabela 1. Matriz de correlação com temas centrais por artigo

Artigo	Título	Composição da Microbiota	Metabólitos	Componentes Imunológicos do Leite	Pontos de Transição	Implicações a Longo Prazo
1	<i>Human milk oligosaccharides as prebiotics</i>	X		X		X
5	<i>Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula</i>	X	X	X		X

6	<i>Influence of feeding practices in the composition and functionality of infant gut microbiota and its relationship with health</i>	X		X	X	X
7	<i>Stool microbiome, pH and short/branched chain fatty acids in infants receiving extensively hydrolyzed formula, amino acid formula, or human milk through two months of age</i>	X	X			
8	<i>Maternal IgA2 Recognizes Similar Fractions of Colostrum and Fecal Neonatal Microbiota</i>	X		X		
9	<i>The Breast Milk Immunoglobulinome</i>			X		
10	<i>Human Milk Components and the Infant Gut Microbiome at 6 Months: Understanding the Interconnected Relationship</i>	X		X		
11	<i>Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut</i>	X	X	X		
12	<i>Early Life Microbiota Colonization at Six Months of Age: A Transitional Time Point</i>	X			X	X

DISCUSSÃO

A análise dos estudos demonstra um padrão consistente: o leite humano não apenas influencia a composição da microbiota intestinal do lactente, mas também direciona sua funcionalidade metabólica e imunológica. Embora os estudos utilizem metodologias distintas e enfoquem diferentes componentes do leite materno, observa-se convergência nos achados

ao evidenciarem que o aleitamento materno favorece um ecossistema intestinal mais especializado, com predomínio de bactérias consideradas benéficas, especialmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.^{5,6}

Um dos principais pontos de convergência entre os estudos é a associação entre o leite humano e a menor diversidade microbiana nos primeiros meses de vida.^{5,7} Em indivíduos adultos, maior diversidade costuma ser interpretada como marcador de saúde intestinal, entretanto, nos lactentes, os dados sugerem uma dinâmica distinta. Os estudos analisados indicam que a menor diversidade observada em crianças amamentadas não representa desequilíbrio, mas sim um processo de seleção altamente específico, impulsionado principalmente pelos oligossacarídeos do leite humano (HMOs).^{1,5} Dessa forma, o leite materno parece atuar não apenas como fonte nutricional, mas também como modulador seletivo da microbiota do lactente.

Em contraste, lactentes alimentados com fórmulas apresentaram microbiota mais diversa e menos especializada, com maior abundância de membros do filo *Firmicutes* e menor predominância de *Bifidobacterium*.^{6,7} Embora essa maior diversidade possa inicialmente sugerir uma microbiota mais complexa, os estudos indicam que ela está associada a um perfil metabólico distinto e potencialmente menos eficiente na fermentação dos HMOs e na produção de metabólitos benéficos.^{5,7} Essa diferença sugere que a composição do leite humano favorece não apenas determinadas espécies bacterianas, mas também funções metabólicas específicas importantes para o desenvolvimento intestinal e imunológico.

Outro aspecto relevante observado na matriz de correlação é que os estudos que abordaram componentes imunológicos do leite humano também demonstraram associação com a composição microbiana intestinal.^{1,8} Esse padrão reforça a hipótese de que os componentes imunológicos do leite materno exercem função ativa na seleção e manutenção de bactérias comensais. Os estudos sobre imunoglobulina A (IgA) materna demonstram que essa imunoglobulina atua de forma seletiva sobre microrganismos específicos, promovendo estabilidade microbiana e proteção contra patógenos.^{8,9} Assim, a interação entre microbiota e sistema imunológico parece ocorrer de maneira integrada desde os primeiros meses de vida, e não como processos independentes.

A predominância de *Bifidobacterium* durante essa fase parece constituir um mecanismo adaptativo transitório, essencial para a maturação intestinal e imunológica. Dessa forma, as alterações na alimentação infantil nesse período podem produzir repercussões que ultrapassam a infância, influenciando a susceptibilidade futura a doenças como obesidade, diabetes e alergias.^{5,6}

Em conjunto, os achados evidenciam que o leite humano atua simultaneamente como substrato nutricional, agente imunológico e modulador da microbiota intestinal. Mais do que promover crescimento bacteriano, o aleitamento materno parece estabelecer um ambiente microbiano funcionalmente direcionado para as necessidades fisiológicas do lactente, reforçando seu papel na programação da saúde a longo prazo.

O papel seletivo dos oligossacarídeos do leite humano (HMOS)

A diferença na composição da microbiota entre lactentes amamentados e aqueles que recebem fórmula está intrinsecamente relacionada à presença de componentes específicos no leite humano. A microbiota de lactentes alimentados com leite humano tende a ser dominada por bactérias que fermentam HMOs.⁶ Esses carboidratos complexos não são digeridos pelo lactente, atuando como prebióticos que promovem a proliferação seletiva de determinadas populações bacterianas, especialmente o gênero *Bifidobacterium*, favorecendo sua colonização e crescimento no intestino.¹

Conforme a literatura, os HMOs desempenham várias funções, como: enriquecer seletivamente as bactérias intestinais, promovendo uma microbiota saudável; impedir a adesão de patógenos às células epiteliais; favorecer a maturação da mucosa intestinal e a função da barreira epitelial; modular células imunes, receptores de reconhecimento de patógenos e vias de sinalização relacionadas à maturação do tecido linfóide; influenciar redes de citocinas e quimiocinas que regulam o equilíbrio entre linfócitos T helper 1 e T helper 2; contribuir para a prevenção de infecções e apoiar a imunidade.¹

Como prebióticos, os HMOs são fundamentais para a saúde infantil, pois promovem o crescimento de espécies de *Bifidobacterium*. O consumo de HMOs pelas Bifidobactérias no trato gastrointestinal infantil aumenta seu benefício ao superar patógenos, protegendo os lactentes contra doenças infecciosas.¹

Mãe-Leite-Lactente: uma conexão imunológica direta

O leite humano não é apenas um substrato para o crescimento bacteriano, é um vetor de componentes imunológicos e nutricionais da mãe para o lactente. A interação complexa entre a mãe, o leite humano e o lactente é um sistema que reforça a ideia de uma "transferência" de componentes imunes que ajudam a moldar o ecossistema microbiano e o desenvolvimento imunológico do lactente.^{8,10} Nesse contexto, o "imunoglobulinoma", termo usado para se referir ao conjunto de todas as imunoglobulinas (Igs) presentes no leite humano, desempenha

um papel central. A IgA é a mais predominante ao longo de todas as fases da lactação, apresentando concentração e proporção mais altas no colostro (aproximadamente 88%), seguidas de uma redução gradual no leite de transição e no leite maduro. As concentrações de imunoglobulina M e imunoglobulina G também diminuem do colostro ao leite maduro, enquanto imunoglobulina E e imunoglobulina D são detectadas em níveis muito baixos em todas as fases.⁹

A composição do “imunoglobulinoma” é influenciada por vários fatores maternos, como a idade gestacional (o leite de mães de lactentes prematuros tem uma concentração mais alta de IgA para compensar o sistema imunológico imaturo do lactente), a fase da lactação (conforme citado no parágrafo anterior) e infecções maternas e/ou infantis. A vacinação da mãe também demonstra a capacidade de aumentar os anticorpos específicos no leite humano contra os patógenos da vacina.⁹

Uma descoberta crucial é que a IgA2 materna presente no colostro não se liga aleatoriamente a todas as bactérias, mas sim tem um direcionamento preferencial para bactérias comensais e benéficas, como espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Esse mecanismo vai além da simples neutralização de patógenos, sugerindo um papel ativo e fundamental na formação da microbiota intestinal do recém-nascido, ajudando a estabelecer a colonização de bactérias benéficas. A IgA2 materna também influencia as atividades metabólicas dessas bactérias, com vias relacionadas à adesão epitelial e ao consumo de carboidratos sendo enriquecidas na microbiota fecal ligada a ela.⁸

Outros componentes bioativos do leite humano

Além das imunoglobulinas e dos HMOs, outros componentes do leite humano exercem um papel crucial na modulação da microbiota. A Interleucina-8 no leite humano, por exemplo, não é apenas um marcador inflamatório, mas pode atuar como um mediador imunológico que prepara o sistema do lactente, promovendo o crescimento de bactérias benéficas, como as do filo *Bacteroidetes*, e inibindo as potencialmente prejudiciais, como as *Proteobacteria*. Do mesmo modo, os aminoácidos livres do leite humano, como glutamina, serina e isoleucina, influenciam seletivamente o crescimento de certas populações microbianas, atuando como mais do que apenas nutrientes básicos para o lactente. As associações negativas e positivas observadas entre diferentes famílias e gêneros bacterianos indicam que esses nutrientes vão além da nutrição do lactente, influenciando seletivamente o crescimento de determinadas populações microbianas.¹⁰

O papel funcional da microbiota: a produção de sinalizadores bioativos

A diferença na microbiota de lactentes amamentados e daqueles que recebem fórmula não se limita à composição das espécies presentes, mas se estende profundamente à sua funcionalidade. A microbiota intestinal atua como um mediador metabólico, “traduzindo” a dieta em uma linguagem química que o sistema imunológico do hospedeiro pode entender.^{5,7,11}

Um exemplo dessa funcionalidade é a produção de ácidos lácticos aromáticos. Pesquisas demonstram que as espécies de *Bifidobacterium* promovidas pelo leite humano são capazes de produzir esses metabólitos no intestino dos lactentes. Uma enzima específica, a lactato desidrogenase aromática, permite que essas bactérias convertam aminoácidos aromáticos, como o triptofano, em ácidos lácticos.¹¹

O ácido indolil-lático, um desses metabólitos, mostrou-se capaz de ativar o receptor aril hidrocarboneto, que é crucial para a homeostase intestinal e as respostas imunes. Testes *ex vivo* confirmaram que esse metabólito modula a resposta de células imunes humanas, indicando um impacto direto na imunidade. Isso estabelece uma sequência simples: o leite humano promove a *Bifidobacterium*, que produz ácidos lácticos aromáticos, que por sua vez ativam um receptor fundamental para a imunidade intestinal.¹¹

Produção de outros metabólitos: butirato e o pH fecal

O perfil metabólico de lactentes que usam fórmula é bem diferente, esses lactentes apresentaram maior diversidade na microbiota intestinal em comparação com o grupo amamentado.⁵ Além disso, o pH das fezes foi significativamente maior no grupo de fórmula de aminoácidos (AAF) em comparação com os grupos de fórmula hidrolisada (EHF) e leite humano. O aumento do pH fecal em lactentes amamentados ao longo do último século tem sido associado à diminuição de *Bifidobacterium*.⁷

A fórmula faz com que a produção de butirato e de ácidos graxos de cadeia ramificada aumente. Por exemplo, no grupo EHF, o aumento de butirato está ligado a bactérias específicas como a *Roseburia* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Já a microbiota de lactentes que usam a fórmula AAF mostrou um aumento de *Akkermansia muciniphila* e de propionato.⁷

As diferenças na microbiota e nos metabólitos que ela produz são os mensageiros químicos que causam os efeitos no sistema imunológico. Não basta só dizer quais bactérias existem, é preciso entender o que elas fazem. A microbiota funciona como um intermediário ativo que transforma a nutrição em uma linguagem que o sistema imunológico entende.^{5,7,11}

Seis meses: o ponto de virada

Os seis meses de idade representam um período crítico de transição na colonização da microbiota intestinal. Essa fase é marcada por mudanças significativas na composição e estrutura microbiana, impulsionadas principalmente pela introdução de alimentos sólidos.¹² A mudança na dieta leva a uma microbiota mais complexa, com maior diversidade e que começa a se assemelhar à dos adultos. Este período é considerado um momento crítico para a consolidação de uma microbiota saudável.⁶

Fatores que influenciam a sucessão microbiana

A dinâmica de colonização nessa fase é influenciada por uma série de fatores pré-natais e pós-natais. O modo de parto (vaginal vs. cesárea), o tipo de alimentação (leite humano vs. fórmula), o tempo de desmame e até a presença de irmãos mais velhos na família são citados como determinantes da composição microbiana.¹² A interação entre esses fatores contribui para a complexidade do desenvolvimento da microbiota, se a trajetória inicial da colonização é perturbada, por exemplo, pelo tipo de alimentação, isso pode "programar" a microbiota para um estado que aumenta o risco de doenças crônicas na vida adulta, como obesidade, diabetes e alergias.^{6,12} A "janela de oportunidade" para a programação da saúde, portanto, abrange o próprio processo de sucessão microbiana - a forma como a microbiota intestinal se desenvolve e muda ao longo do tempo. O período de seis meses é um exemplo disso, pois é um "ponto de transição" crítico no qual a amamentação exclusiva nos primeiros seis meses e a subsequente introdução de alimentos sólidos leva a mudanças significativas na composição da microbiota.^{6,12}

CONCLUSÃO

A análise da literatura científica reforça a importância fundamental da nutrição na primeira infância e emerge como o principal fator que molda a microbiota intestinal e, consequentemente, a saúde do lactente a curto e longo prazo. As evidências apresentadas demonstram que a relação entre a dieta, a microbiota e o sistema imunológico não é passiva, mas sim há uma relação dinâmica e fundamental para a programação da saúde. Portanto, a literatura não apenas confirma a recomendação da OMS para o aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida, mas também a fundamenta com um entendimento científico aprofundado dos mecanismos biológicos por trás disso. As descobertas aqui

analisadas fornecem uma base sólida para a prática clínica e abrem espaço para novas pesquisas sobre essa interação tão complexa, com o objetivo de desenvolver estratégias nutricionais que otimizem a saúde infantil, mesmo quando a amamentação não é possível.

REFERÊNCIAS

1. Okburan G, Kızıler S. Human milk oligosaccharides as prebiotics. *Pediatr Neonatol*. 2023 [Acesso em 2025 ago 30]; 64(3):231-238. doi:10.1016/j.pedneo.2022.09.017. PubMed; PMID 36642576. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36642576/>
2. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 [Acesso em 2025 mar 9]; 150(3):523-534. doi:10.1016/j.jaci.2022.07.014. PubMed; PMID 36075638. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36075638/>
3. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 [Acesso em 2025 mar 9]; 81(4):e00036-17. doi:10.1128/MMBR.00036-17. PubMed; PMID 29118049. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118049/>
4. Ames SR, Lotoski LC, Azad MB. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: Personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation. *Gut Microbes*. 2023 [Acesso em 2025 mar 9]; 15(1):2190305. doi:10.1080/19490976.2023.2190305. PubMed; PMID 37055920. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055920/>
5. Brink LR, Mercer KE, Piccolo BD, Chintapalli SV, Elolimy A, Bowlin AK, et al. Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*. 2020 [Acesso em 2025 ago 20]; 111(6):1190-1202. doi:10.1093/ajcn/nqaa076. PubMed; PMID 32330237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330237/>
6. Martínez-Martínez M, Soria-Guerra R, Gamiño-Gutiérrez S, Senés-Guerrero C, Santacruz A, Flores-Ramírez R, et al. Influence of feeding practices in the composition and functionality of infant gut microbiota and its relationship with health. *PLoS One*. 2024 [Acesso em 2025 jun 19]; 19(1):e0294494. doi:10.1371/journal.pone.0294494. PubMed; PMID 38170702. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170702/>
7. Kok CR, Brabec B, Chichlowski M, Harris CL, Moore N, Wampler JL, et al. Stool microbiome, pH and short/branched chain fatty acids in infants receiving extensively hydrolyzed formula, amino acid formula, or human milk through two months of age. *BMC Microbiol*. 2020 [Acesso em 2025 jun 20]; 20(1):337. doi:10.1186/s12866-020-01991-5. PubMed; PMID 33167908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167908/>
8. Sánchez-Salguero E, Corona-Cervantes K, Guzmán-Aquino HA, de la Borbolla-Cruz MF, Contreras-Vargas V, Piña-Escobedo A, et al. Maternal IgA2 recognizes similar fractions of colostrum and fecal neonatal microbiota. *Front Immunol*. 2021 [Acesso em 2025 jun 19]; 12:712130. doi:10.3389/fimmu.2021.712130. PubMed; PMID 34804008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804008/>
9. Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. The breast milk immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021 [Acesso em 2025 jun 20]; 13(6):1810. doi:10.3390/nu13061810. PubMed; PMID 34073540. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073540/>
10. Kebbe M, Shankar K, Redman LM, Andres A. Human milk components and the infant gut microbiome at 6 months: Understanding the interconnected relationship. *J Nutr*. 2024 [Acesso em 2025 jun 20]; 154(4):1200-1208. doi:10.1016/j.tjnut.2024.02.029. PubMed; PMID 38442855. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38442855/>
11. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, Mörbe U, Andersen D, Moll JM, et al. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol*. 2021 [Acesso em 2025 jun 20]; 6(11):1367-1382. doi:10.1038/s41564-021-00970-4. PubMed; PMID 34675385. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675385/>
12. Raspini B, Vacca M, Porri D, De Giuseppe R, Calabrese FM, Chieppa M, et al. Early life microbiota colonization at six months of age: A transitional time point. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021

[Acesso em 2025 jun 20]; 11:590202. doi:10.3389/fcimb.2021.590202. PubMed; PMID 33842380.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842380/>

CONTATO

Fabiana Alferes Miniaci: fabiana.alferes@gmail.com