

Super Saudável



Publicação da Yakult do Brasil - Ano XV - Nº66 - abril a junho/2015

CÉLULAS-TRONCO

PESQUISAS EVOLUEM, MAS TRATAMENTOS AINDA SÃO EXPERIMENTAIS

Leite Fermentado Yakult completa 80 anos e é líder no segmento no mundo

Estudo indica benefícios da cepa *Lactobacillus casei* Shirota na resistência à insulina

Atletas profissionais e amadores mudam a rotina de pessoas com deficiência

4

PROBIÓTICOS

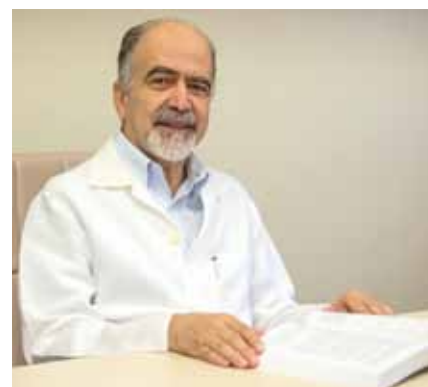
12



Há 80 anos, o **Leite Fermentado Yakult** lidera pesquisas sobre a eficácia dos microrganismos probióticos *L. casei* Shirota para a manutenção da saúde

ENTREVISTA DO MÊS

18



Wilson Carrilho

O professor doutor **Antonio Waldo Zuardi**, da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto, aborda a importância do uso do canabidiol para diversas doenças

TURISMO

30



José Medeiros/SEDEC/MT

Considerado o quarto melhor destino turístico para apreciação da vida selvagem no mundo, o **Pantanal** abriga uma imensa diversidade de animais

DESTAQUE

32



Yakult destaca 'garoto curioso' em nova campanha publicitária, realiza convenção e ganha Prêmio Líderes de Vendas pela nona vez consecutiva

MATÉRIA DE CAPA

O trabalho de pesquisadores, no Brasil e no exterior, traz mais esperança para o uso das células-tronco no tratamento de diferentes enfermidades

Alfarroba tem cheiro, sabor e textura parecidos com o chocolate, mas é mais saudável

10

Estudo científico avalia a eficácia do *L. casei* Shirota na resistência à insulina

22

Indivíduos que viviam uma rotina de limitações redescobrem a vida por meio do esporte

28

expediente

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

Coordenação geral: Eishin Shimada – Produção editorial: Companhia de Imprensa – Divisão Publicações

Editora responsável: Adenilde Bringel – MTB 16.649 – adbringel@companhiadeimprensa.com.br

Fotografia: Arquivo Yakult/Iilton Barbosa/Divulgação

Impressão: Vox Editora – Telefone (11) 3871-7300

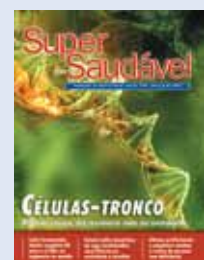
Cartas e contatos: Yakult SA Indústria e Comércio – Rua Porangaba, 170 – Bosque da Saúde – São Paulo – CEP 04136-020

Telefone (11) 5584-4700 / Fax (11) 5584-4836 – www.yakult.com.br

Cartas para a Redação: Rua Álvares de Azevedo, 210 – Sala 61 – Centro – Santo André – SP CEP 09020-140 – Telefone (11) 4432-4000

DIREITOS RESERVADOS

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



4designsart/Dollar Photoclub

O potencial terapêuti

TÉCNICAS E EXPERIMENTOS
TRAZEM MAIS ESPERANÇA
PARA O TRATAMENTO DE
DIFERENTES ENFERMIDADES

Ellessandra Asevedo

No início de 2014, enquanto realizava um treino com esqui para competir nos Jogos Olímpicos de Inverno, a atleta brasileira Laís Souza sofreu um acidente que lesionou gravemente sua coluna, afetando a medula espinhal, e perdeu os movimentos. Ao longo do ano passado, a atleta passou por um tratamento experimental no *The Miami Project to Cure Paralysis*, o mais abrangente centro de pesquisas para lesões na medula do mundo, designado como um Centro de Excelência na Escola Miller de Medicina da Universidade de Miami, nos Estados Unidos. Laís Souza recebeu aplicação, no local da lesão, de células-tronco retiradas da sua própria bacia e pélvis e, após o início do experimento, a atleta começou a sentir sensações nos pés, nas mãos

e no tórax. O tratamento experimental faz parte do intenso trabalho realizado por pesquisadores de todo o mundo, que buscam nas células-tronco a solução para o tratamento de diferentes enfermidades.

Embora sejam estudadas há algumas décadas, o transplante de células-tronco ganhou destaque depois da clonagem da ovelha *Dolly*, em 1997, quando os cientistas descobriram que uma célula já diferenciada tinha o potencial de se transformar em qualquer tecido, abrindo um leque de novas perspectivas em pesquisas de regeneração. Outro grande avanço foi a descoberta, em 2006, das células *Induced Pluripotent Stem cells* (IPS), chamadas também de induzidas, pelo pesquisador japonês Shinya Yamanaka. O cientista comprovou que, a partir de células já diferenciadas, era possível reprogramar as células para voltar ao estágio embrionário. “As IPS são muito importantes e fantásticas para pesquisa. Costumamos dizer que são ‘nosso paciente na placa de petri’, já que não podemos pegar um voluntário e estudar todos os tecidos dele, mas podemos derivar, na placa de petri, qualquer tecido e testar drogas. Essa possibilidade vai facilitar muito os

futuros tratamentos”, informa a geneticista Mayana Zatz, diretora do Centro de Pesquisas sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (USP). As células-tronco embrionárias são aquelas retiradas de embriões congelados e têm potencial de formar qualquer tecido, por isso, são chamadas de pluripotentes. Já as células-tronco adultas são obtidas de diferentes tecidos, tendo dois principais tipos: as hematopoéticas, retiradas da medula óssea ou do sangue do cordão umbilical e usadas para tratar leucemias e doenças do sangue; e as mesenquimais, que têm potencial de formar tecido ósseo, cartilagem e tecido adiposo, presentes na medula óssea, no tecido adiposo, na polpa dentária, no tecido do cordão umbilical e nas trompas de falópio, entre outros tecidos. As células-tronco induzidas conseguem se diferenciar em qualquer tecido e têm potencial comparado com as embrionárias, embora não sejam iguais.

Assim como o grupo dos Estados Unidos que trabalha com a atleta Laís Souza, a Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) realizou, em 2007, um estudo com 39 pacientes paraplégicos e tetraplégicos para amenizar as consequências da lesão na medula. Sob a responsabilidade do professor doutor Alexandre Fogaça Cristante foram retiradas, por meio da tecnologia de aférese, as células-tronco presentes no sangue periférico após o uso de medicamentos mobilizadores. “Essas células foram injetadas por via endovenosa no local da lesão e, como resultado, foi registrada a transmissão de impulsos no córtex cerebral ou melhoria no tempo de latência para obtenção de resposta cortical após estímulo dos membros superiores e inferiores”, explica o médico hematologista Nelson Tatsui, do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP, que participou do estudo.

CAPA

Fotos: Arquivo Pessoal



RICARDO RIBEIRO DOS SANTOS



ALCY VILAS BOAS JUNIOR

co das células-tronco

Outro estudo que está sendo realizado no Brasil avaliou a regeneração da cartilagem articular de 10 pacientes com média de 50 anos de idade. A pesquisa, desenvolvida no Laboratório de Engenharia dos Tecidos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), sob supervisão do professor doutor Paulo Brofman, constatou que a utilização de células-tronco mesenquimais diminuíram a dor e aceleraram a recuperação da maior parte da função do joelho dos pacientes com artrose. O processo consiste em colher as células-tronco da medula óssea do próprio paciente por meio de uma punção. O material é levado ao laboratório para separação das células mesenquimais, que são multiplicadas *in vitro* e, após quatro semanas, somam cerca de 40 milhões. Por meio da técnica de artroscopia é identificado o local da lesão da cartilagem articular e as células são injetadas. As primeiras cirurgias foram realizadas há dois anos e meio e, desde então, há melhora significativa de mais de 80% na dor e aumento de cerca de 90% na função da articulação do joelho. Os voluntários apresentavam episódios de derrame articular, inchaço, dores e mancavam e, hoje, são pacientes assintomáticos que realizam atividades diárias e podem até frequentar academia.

Segundo o ortopedista Alcy Vilas Boas Junior, especialista em cirurgia do joelho com doutorado em Medicina pela Universidade Charité, de Berlim, e pesquisador principal do estudo, a tecnologia leva conforto a uma faixa etária que não tem tratamento, pois, quando ainda são considerados jovens, a prótese não é indicada pela durabilidade, que será curta pelo ritmo de vida desses indivíduos. “Este é o único trabalho que existe em relação à artrose do joelho. Com a evidência da eficácia, o próximo passo

é fazer um estudo de fase 2, com pelo menos 100 casos, para a comprovação dos benefícios. No entanto, infelizmente ainda estamos em fase de captação de recursos”, explica. Com a conclusão da próxima fase e se o resultado também for positivo será possível pedir ao Conselho Federal de Medicina (CFM) a liberação para uso desta técnica como tratamento.

Na Bahia, outra pesquisa com células-tronco se prepara para entrar na fase 2 com 60 pacientes com diferentes níveis e tempo de lesão medular para a recuperação dos movimentos. A fase 1 foi realizada em 2011 com 14 pacientes com variados graus de extensão e nível de lesão, com casos a partir de seis meses, e todos tiveram melhora significativa, como sensibilidade abaixo da cintura e movimentos. A pesquisa é de responsabilidade do Centro de Biotecnologia e Terapia Celular do Hospital São Rafael, de Salvador, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). “A qualidade de vida do paraplégico é ruim em relação

ao trato intestinal e urinário, e todos os envolvidos relataram melhora desses sintomas”, enfatiza o professor doutor Ricardo Ribeiro dos Santos, pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz e coordenador do Centro de Biotecnologia e Terapia Celular. O procedimento utilizado também envolve a aplicação de células mesenquimais dos próprios pacientes – que são extraídas do quadril. Por meio de cirurgia é retirada a placa óssea que se forma na lesão e, então, são injetadas as células-tronco no local. O acompanhamento dos pacientes foi feito até um ano após o procedimento e os pesquisadores observaram que a melhora ocorre nos três primeiros meses e, depois, há uma estabilização. Na fase 2 serão ministradas três injeções de células-tronco em cerca de 60 pacientes com diferentes níveis de lesão, inclusive tetraplégicos. “Pretendemos testar também outra metodologia, que permite aplicar as células mesenquimais por via percutânea em cinco pacientes que não têm a placa óssea”, relata.



Estudos analisam benefícios a olhos

CAPA

Desde 2009, a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) faz estudos clínicos com terapia celular para tratamento de doenças da retina, como a retinose pigmentar, a degeneração macular relacionada com a idade e a retinopatia isquêmica, que inclui a retinopatia diabética. Nesta pesquisa, as células-tronco derivadas da medula óssea que são coletadas da bacia do paciente, após preparadas, são injetadas no olho sob anestesia local. Estas células possuem a capacidade de produzir substâncias, como fatores neurotróficos, que restauram o funcionamento das células

da retina, pois existem células degeneradas que ainda estão vivas, embora não estejam mais trabalhando, e podem voltar a funcionar.

As degenerações da retina não possuem tratamento, nem mesmo para estancar o processo, e esta técnica pode aumentar a sobrevida das células da retina, preservando a visão do paciente por mais tempo. “Os pacientes com estágio avançado da doença podem ser beneficiados com a possível estagnação do problema, entretanto, em processos degenerativos de ordem genética ainda não é possível melhorar de forma significativa a visão com a técnica atual”, explica o pesquisador Rubens Siqueira, médico do Departamento de Uveíte e Retina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP.

Com 50 pacientes, a primeira fase do estudo foi finalizada com sucesso e segurança, e 75% dos pacientes apresentaram melhora no campo visual central, resultado obtido por meio do exame de microperimetria. Com isso, os profissionais envolvidos com o estudo concluíram que a técnica pode aumentar a sobrevida das células degeneradas e, em alguns casos, melhorar o campo visual, entretanto, ainda não é possível substituir as células da retina que sofreram atrofia. Em breve, o grupo pretende utilizar uma nova

Divulgação



RUBENS SIQUEIRA

técnica que permite uma maior concentração das células-tronco aplicadas, aumentando o potencial do tratamento. Para avanços, no entanto, são necessários mais pacientes e centros testando a técnica. Duas universidades norte-americanas já começaram a fazer um estudo semelhante e, em breve, mais um centro iniciará as pesquisas, gerando mais respostas em relação à terapia.

DÚVIDAS

Uma grande pesquisa envolvendo mais de 40 centros de estudos, desta vez com foco na Cardiologia, avaliou os efeitos da terapia celular no infarto agudo do miocárdio, na doença coronariana crônica, na cardiopatia dilatada e na doença de Chagas. O Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias, que está sendo coordenado pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC), é considerado o maior da América Latina uma vez que cada um dos quatro centros coordenadores envolve entre 150 e 200 voluntários. No estudo randomizado, as células-tronco dos pacientes foram processadas minimamente para obter





ANTÔNIO CARLOS CAMPOS DE CARVALHO

as células mononucleares. Nos casos da doença coronariana crônica, as células-tronco foram injetadas diretamente no coração durante a cirurgia para a colocação de ponte de safena, enquanto nos pacientes com as outras três enfermidades foram injetadas na circulação coronariana por cateterismo. Todos os pacientes foram acompanhados durante um ano por meio de exames clínicos e laboratoriais. Nos dois estudos já finalizados – cardiopatia dilatada e doença de Chagas – não houve benefícios. Embora ainda não se tenha o resultado oficial, acredita-se que no infarto do miocárdio também não seja revelado nenhum benefício adicional, pois outras pesquisas no mundo não estão mostrando benefício. “Mas esses resultados não significam que não devemos testar outros tipos de células, como as mesenquimais, as células progenitoras cardíacas ou as células pluripotentes pré-diferenciadas em cardiomiócitos, para testar um possível efeito benéfico aos pacientes”, pontua o médico pesquisador Antônio Carlos Campos de Carvalho, coordenador nacional da pesquisa.

BANCO DE CÉLULAS-TRONCO



As constantes pesquisas sobre a possibilidade de tratamento para diversas doenças com o uso de células-tronco vêm gerando discussões sobre a importância da coleta e preservação do sangue e do tecido do cordão umbilical no momento do parto. O sangue do cordão é rico em células-tronco hematopoéticas, que reabilitam o sistema sanguíneo e imunológico, enquanto o tecido do cordão tem uma hegemonia maior de células-tronco mesenquimais. A conservação pode ser feita em bancos públicos ou privados, mas estes geram custos às famílias.

O professor doutor de Imunologia e Microbiologia, Hal Broxmeyer, da Indiana University, dos Estados Unidos, descobriu a existência das células-tronco no cordão umbilical e fez, em 1988, o primeiro transplante usando esse tipo de células para doenças hematológicas. Segundo o médico hematologista Nelson Tatsui, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, o armazenamento colabora com a diminuição da fila de transplantados de medula óssea, pois, além de ajudar a encontrar um doador compatível do setor público, o sangue do cordão é 100% compatível com o próprio doador que preserva o material no setor privado.

O grande problema enfrentado pelos pacientes é a procura de doador compatível, principalmente em uma sociedade na qual muitas famílias têm apenas um filho, já que cada irmão

tem 25% de chance de ser compatível. “Essas células-tronco também geram esperança para a Medicina regenerativa, pois estão crescendo as pesquisas para o uso das células-tronco em outras patologias, como diabetes, acidente vascular cerebral e doenças da cartilagem”, acrescenta o especialista. A coleta é feita no momento do parto e as células são congeladas a menos de 150°C, com durabilidade superior a 20 anos. Para a geneticista Mayana Zatz, os bancos públicos de sangue de cordão são importantes porque, quanto maior o número de amostras armazenadas nesses bancos, maior será a chance de encontrar um doador compatível.



NELSON TATSUI



Transplante na doença de Crohn

Embora no Brasil não existam dados estatísticos, estima-se que mais de 2 milhões de indivíduos tenham a doença de Crohn, que atinge predominante jovens, com a maioria dos casos diagnosticada antes dos 30 anos de idade. Enfermidade autoimune e crônica, caracterizada pela inflamação do trato gastrointestinal, a doença de Crohn pode levar, inclusive, à necessidade de retirada de segmentos do intestino. Como opção a essa medida radical, pesquisadores têm investido nos transplantes de células-tronco, com resultados promissores. Em 2013, foi realizado no Brasil o primeiro transplante de

células-tronco hematopoéticas em uma jovem paciente com a doença.

O transplante de células-tronco é indicado na doença de Crohn apenas para pacientes que não respondem aos tratamentos medicamentosos e é uma alternativa para evitar que sejam retiradas porções do intestino. O processo é complexo, iniciando com a retirada das células hematopoéticas da medula óssea do próprio paciente, que são armazenadas em laboratório. Ao mesmo tempo, o paciente fica em isolamento e passa por sessões de quimioterapia com objetivo de deixar o sistema de defesa completamente inerte.

Ao serem implantadas na corrente sanguínea, as células jovens passam a se desenvolver sem interferências. “Comparamos o procedimento à formatação de um computador, que fica completamente limpo para receber os novos arquivos e programas”, explica o médico Roberto Luiz Kaiser Junior, professor doutor da Faculdade de Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (Unilago), em São José do Rio Preto, que realizou o procedimento em conjunto com o hematologista professor doutor Milton Ruiz, coordenador do Transplante de Medula Óssea (TMO) e Terapia Celular da As-

sociação Portuguesa de Beneficência de São José do Rio Preto.

Após um ano e meio do transplante, com acompanhamento por meio de exames de colonoscopia, a paciente não apresenta mais sintomas ou resquício da doença no intestino e a mucosa está cicatrizada. Depois dessa primeira intervenção bem-sucedida, outros seis pacientes passaram pelo procedimento com a equipe do Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto – até agora o único a fazer o procedimento no País – e, destes, dois têm menos de 50 anos de idade. O uso das células-tronco para o tratamento de doença de Crohn é inédito no País, por isso, os médicos da equipe procuraram o especialista norte-americano Richard Burt, pesquisador no campo do transplante de células-tronco hematopoéticas na Universidade Northwestern, em Chicago, nos Estados Unidos, e pioneiro no uso dessas células para o tratamento de doenças autoimunes. O especialista já realizou mais de 24 procedimentos em pacientes com a enfermidade e foi o primeiro a realizar um transplante de células-tronco hematopoéticas para inúmeras doenças mediadas pelo sistema imunitário no mundo.



Divulgação

ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR

Tratamentos são experimentais

Algumas enfermidades não têm tratamento e as células-tronco passaram a ser uma luz de esperança para indivíduos que sofrem com essas doenças. No entanto, é fundamental que todos saibam que os tratamentos existentes ainda são experimentais. Pioneira e uma das mais importantes pesquisadoras do País, a geneticista Mayana Zatz, do Centro de Pesquisas sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da USP, lembra que, em todo o mundo, somente as doenças do sangue, como leucemia, já possuem tratamento com células-tronco, enquanto o uso da terapia celular nas demais enfermidades ainda está na fase de pesquisas clínicas. No Brasil, todos os estudos em relação às células-tronco são pesquisas denominadas experimentais e só podem ser feitas com autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Conselho Federal de Medicina (CFM).

“O desconhecimento da diferença entre tratamento e pesquisas clínicas pode gerar confusão e, com isso, muitas clínicas estão enriquecendo ao vender um tratamento quando, na verdade, ainda estão sendo realizados estudos para descoberta dos efeitos”, enfatiza a pesquisadora, ao ressaltar que, quando se trata de pesquisa, nada pode ser cobrado. No Brasil, as pesquisas com células-tronco

se intensificaram há cerca de 10 anos, no entanto, existem poucos centros e estes ainda têm dificuldade de conseguir verbas para dar andamento aos estudos, principalmente quando comparado com os investimentos disponíveis nos países desenvolvidos.

Apesar da burocracia e das dificuldades, a qualidade dos trabalhos realizados no Brasil é compatível com o que se faz nos países do primeiro mundo. Embora os resultados das pesquisas sejam promissores, o uso das células-tronco pode ser perigoso porque, uma vez injetadas, perde-se o controle sobre as mesmas, correndo o risco de não se diferenciarem no tecido necessário. “Por exemplo, podemos precisar que se diferencie em músculo, mas a mesma se transforma em osso. Por isso é um assunto muito sério. Já está constatado, inclusive, que as células-tronco embrionárias podem formar tumores”, alerta a geneticista.

Atualmente, a cientista e sua equipe estudam o uso das células-tronco em doenças neuromusculares, como distrofias musculares e esclerose lateral amiotrófica (ELA), regeneração de fígado, com colaboração do professor doutor Silvano Raia, e regeneração óssea, com participação da professora doutora Maria Rita Passos Bueno, ambos da USP.



MAYANA ZATZ

Essas pesquisas avaliam os efeitos das células-tronco de diferentes fontes para o entendimento do que ocorre com essas doenças nos animais de laboratório. Recentemente, em estudos *in vivo*, foi descoberto que os tecidos adiposos propiciam um aumento importante da sobrevivência do animal, não porque as células se transformam em músculos, mas porque influenciam em outros parâmetros que fazem melhorar a sobrevivência. Com os resultados obtidos até o momento, as equipes acreditam que são os fatores secretados pelas células-tronco que estão tendo efeito benéfico, muito maior do que se as mesmas se diferenciarem nos tecidos, que era a expectativa inicial.



psdesign1 / Dollar Photo

Vagem com gosto de

ALFARROBA, QUE É POUCO CONHECIDA NO BRASIL, SE DESTACA COMO IMPORTANTE ALIADA NO CONTROLE DO DIABETES

Fernanda Ortiz

Especial para Super Saudável

Sabor e aparência de chocolate, no entanto, mais saudável e menos calórica que o tradicional alimento derivado do cacau. Essa é a alfarroba, uma vagem comestível de cor marrom escuro e sabor adocicado, ainda pouco conhecida no Brasil, mas já disponível em forma de tabletes e barras, principalmente em lojas de produtos naturais. Originária da alfarrobeira, uma planta típica da região

do Mediterrâneo pertencente ao grupo das leguminosas, a vagem tem elevadas quantidades de açúcares (sacarose, glicose e frutose) e fibras alimentares ricas em polifenóis. Consumidos principalmente sob a forma de doces, os produtos fabricados a partir das sementes e da vagem da alfarroba não necessitam da adição de açúcar e, por isso, são apontados por especialistas como benéficos à saúde e, também, como um substituto saudável do chocolate.

Os benefícios foram destacados em um estudo publicado pelo Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná (UFPR), que apontou a alfarroba como aliada no controle do diabetes. A pesquisa analisou a resposta glicêmica depois da ingestão de um tablete de alfarroba por indivíduos saudáveis e concluiu que, por causa do alto teor de fibras, é um alimento de baixo índice e baixa carga glicêmicos, desempenhando, assim, um papel importante no controle dos níveis de açúcar no sangue. A nutricionista Cláudia Carneiro Hecke

Krüger, coordenadora da pesquisa e professora doutora do Departamento de Nutrição e do Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional da UFPR, explica que, além da análise com os voluntários, foi realizado ensaio *in vitro* para avaliar o índice glicêmico (IG) da farinha de alfarroba.

“Nos dois experimentos obtivemos IG inferiores a 50, sendo que em testes que utilizam a glicose como alimento padrão considera-se IG baixo quando os valores são iguais ou menores que 55”, relata. A professora acrescenta que, enquanto para a farinha ocorre pico glicêmico inicial nos primeiros 15 minutos da digestão iniciada, com o tablete o mesmo ocorre somente após 30 minutos. A diferença está relacionada à composição dos dois produtos, uma vez que a farinha é composta por alfarroba *in natura* torrada e moída, e o tablete é similar ao chocolate, contendo

III PRESSÃO ARTERIAL

Embora seja semelhante ao chocolate, com cheiro, textura e sabor parecidos, a alfarroba se aproxima mais de um chocolate meio amargo – que, inclusive, é o mais indicado por ter estudos que indicam, entre outros benefícios, uma capacidade de reduzir a pressão arterial. A professora Norka Beatriz Barreto González explica que, em termos calóricos, 100g de cacau (pó) contém 406 kcal. A mesma quanti-

Ezjutka/Dollar Photoclub

chocolate



CLÁUDIA CARNEIRO HECKE KRÜGER



GILBERTI HELENA HÜBSCHER



NORKA BEATRIZ BARRUETO GONZÁLEZ

Fotos: Divulgação

lípidios. Os resultados da pesquisa foram publicados na primeira edição de 2015 da revista *Nutrición Hospitalaria*.

A farinha de alfarroba também possui altos teores de fibras, 93% insolúveis, cuja ingestão tem sido associada ao menor risco de obesidade e a um efeito preventivo contra certos tipos de câncer, em particular os do trato gastrointestinal. O consumo de fibra é amplamente recomendado por especialistas em nutrição por reduzir a assimilação de colesterol no organismo, promover uma limpeza no intestino, retardar o esvaziamento gástrico, reduzir a absorção de gorduras e controlar a taxa de açúcar no sangue. A nutricionista informa, ainda, que alimentos com baixo índice

glicêmico, como a alfarroba, promovem uma resposta lenta e gradual nos níveis de glicose. Com isso, oferecem substrato para a microbiota intestinal e promovem sensação de saciedade e melhor controle glicêmico. “Portanto, podem ser consumidos por indivíduos diabéticos ou em dietas para controle de peso”, enfatiza.

A professora doutora de Nutrição do Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no Rio Grande do Sul, Gilberti Helena Hübscher, acrescenta que a alfarroba possui significativa quantidade de polifenóis, que aumentam a capacidade antioxidante, desacelerando o envelhecimento das

células e auxiliando na prevenção de doenças. O alimento também contém carotenoides e minerais como ferro, potássio, fósforo, manganês, cobre, zinco e cálcio, e fontes de ácidos graxos essenciais, como ômega-3 e ômega-6. Devido a todas essas propriedades, a alfarroba já é considerada um alimento funcional. “O fruto também é rico em vitaminas A, C, D, E, niacina, tiamina, ácido fólico e riboflavina, possui aproximadamente 7% de proteínas e, ao contrário do cacau, menos de 3% de gordura”, acrescenta a professora doutora Norka Beatriz Barrueto González, do curso de Nutrição do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

TAMBÉM TEM BENEFÍCIO

dade de chocolate ao leite contém 568 kcal, o chocolate dietético possui 524 kcal, o meio amargo contém 550 kcal e a alfarroba (pó) apenas 346,9 kcal. “Portanto, a alfarroba é a menos calórica das opções e pode, sem dúvida, ser um alimento mais saudável, desde que consumida com moderação”, acentua. Outra diferença em relação ao chocolate é que a alfarroba não contém pratica-

mente qualquer tipo de componente estimulante, como cafeína ou teobromina, substâncias presentes no cacau.

A nutricionista Cláudia Carneiro Hecke Krüger ressalta que, apesar da alta densidade energética, o chocolate também apresenta efeitos benéficos ao organismo, com compostos que podem atuar favoravelmente no sistema cardiovascular. “Assim como a alfarroba que,

graças aos compostos fenólicos, torna-se um alimento com propriedades antioxidantes, o chocolate pode ser benéfico ao organismo”, informa. Embora os dois alimentos possuam valores nutricionais similares, a alfarroba tem a vantagem de ser isenta de lactose, glúten e substâncias de origem animal, o que torna seu consumo seguro para indivíduos intolerantes à lactose, celíacos e vegetarianos.



Japão

Taiwan

Oito décadas de



LEITE FERMENTADO YAKULT
CHEGA AOS 80 ANOS E
PESQUISAS CONTINUAM
DEMONSTRANDO EFICÁCIA
DOS *L. CASEI* SHIROTA

Adenilde Bringel

Nos anos 1920-1930, a população de muitos países – inclusive o Brasil – convivia com saneamento básico precário e, consequentemente, com muitas doenças infecciosas e parasitárias, como cólera, tifo e diarreia. Em razão da pouca estrutura de saúde, essas enfermidades contagiosas levavam centenas de indivíduos a óbito. Apreensivo com essa situação e disposto

a encontrar uma maneira de diminuir as mortes causadas por essas doenças que também se espalhavam pelo Japão – em especial as que atingiam o sistema gastrointestinal –, o jovem médico sanitário Minoru Shirota começou a pesquisar uma maneira segura e eficiente para ajudar a manter a saúde intestinal da população de seu país. Depois de cinco anos de pesquisas, que começaram em 1930, conseguiu selecionar um microrganismo resistente à acidez do estômago e que, ao chegar vivo ao intestino, inibe a proliferação de bactérias nocivas e, consequentemente, promove o equilíbrio da microbiota intestinal. Com a descoberta do microrganismo, o médico Minoru Shirota desenvolveu o Leite Fermentado Yakult, lançado no Japão em 1935 e considerado o primeiro alimento com probiótico do mundo.

O presidente da Yakult do Brasil, Eishin Shimada, conta que, naquela época, também era alto o índice de mortalidade infantil, especialmente de recém-nascidos, e os médicos sentiam-se de mãos atadas para atender a todos

os doentes, porque a estrutura de saúde era insuficiente. “Até que o doutor Shirota teve a iniciativa de prevenir as doenças ao invés de tratá-las, com o fortalecimento dos intestinos. Como conseguiu levar o alimento a todos os cantos do Japão, por meio da venda porta a porta, o médico colaborou para melhorar as condições de saúde no país”, relata. Ao desenvolver o Leite Fermentado Yakult, o médico Minoru Shirota também criou uma filosofia da Medicina Preventiva, pois tinha a convicção de que ‘um intestino saudável leva a uma vida longa’.

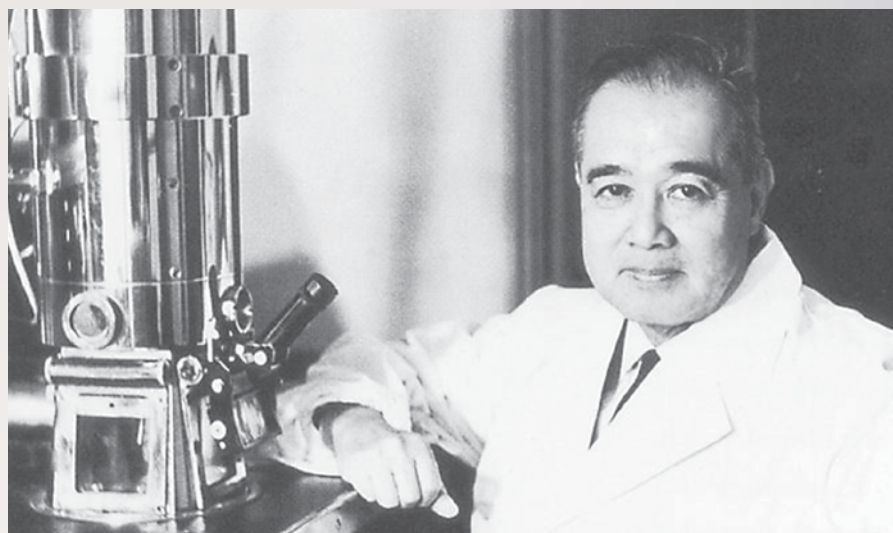
Muitas propriedades do *Lactobacillus casei* Shirota foram examinadas antes que seu uso como probiótico pudesse ser considerado. As pesquisas mais profundas para avaliar a ação dos microrganismos da Yakult no organismo humano começaram em 1955, com a criação do Yakult Central Institute for Microbiology Research – hoje Research Institute (Instituto Central Yakult), inicialmente localizado em Kyoto e transferido para Tóquio em 1967 –, e foram intensifica-



pura saúde

das a partir da década de 1980, quando a empresa passou a desenvolver estudos relacionados ao sistema imune. “Essas pesquisas conseguiram demonstrar que o intestino é responsável por 70% da imunidade do organismo, o que significa que um intestino saudável permite prevenir doenças”, acrescenta o executivo Eishin Shimada. Os resultados também demonstram que o principal diferencial da cepa presente no Leite Fermentado Yakult, em relação aos microrganismos dos demais produtos do gênero no mercado, é a alta resistência na passagem pelas barreiras naturais do organismo – os sucos digestivos. Por isso, os *Lactobacillus casei* Shirota conseguem chegar vivos em maior quantidade à microbiota, promovendo uma atividade intestinal mais saudável e estimulando o aumento da imunidade (leia mais na página 14).

“Quando um indivíduo ingere leite fermentado com *Lactobacillus casei* Shirota, os microrganismos benéficos produzem metabólitos no intestino, entre os quais o ácido lático, que atua na



Fotos: Yakult Honsha

O MÉDICO MINORU SHIROTA CRIOU O LEITE FERMENTADO E FUNDOU A YAKULT

diminuição das bactérias nocivas à saúde, melhorando o ambiente intestinal”, afirma o presidente da Yakult do Brasil. Os cientistas desenvolveram vários estudos *in vitro* e conseguiram demonstrar que a viabilidade da cepa *L. casei* Shirota no intestino, após a administração oral, tem implicações importantes quando se avaliam os efeitos biológicos. Devido às inúmeras comprovações científicas dos benefícios à saúde, o Leite Fermenta-

do Yakult foi o primeiro alimento da categoria e um dos primeiros produtos no Brasil – onde a empresa está desde 1968 – a receber autorização para uso da alegação de alimento com propriedades funcionais pela Comissão Técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em março de 2001. O produto também é reconhecido como alimento funcional pelo Ministério da Saúde do Japão desde 1998.

Fundamental para a imunidade

A importância da microbiota intestinal para a manutenção da saúde foi comprovada no fim do século XIX, quando microbiologistas verificaram que havia diferença entre a microflora residente no intestino de indivíduos saudáveis e doentes. Já se sabe, também, que a imunidade pode ser abalada quando há grande quantidade de bactérias patogênicas no intestino, situação causada por uma série de fatores, como vida agitada, estresse, excesso de medicamentos, idade avançada e, ainda, pela presença de doenças. O trato intestinal humano possui um mecanismo de defesa altamente adaptável, no qual há uma cooperação do sistema imunológico da mucosa e o epitélio intestinal, facilitando a função de barreira enquanto permite o desenvolvimento da imunidade.

O trato gastrointestinal humano mantém uma atividade autônoma, porque possui um sistema nervoso próprio – sistema nervoso entérico –, que responde aos estímulos do lúmen e sofre influência da atividade do sistema nervoso central. Recentes avanços nas pesquisas demonstram a existência das interações mútuas e recíprocas entre esses dois órgãos, e esses fenômenos de interação desempenham um papel fundamental na patogênese de doenças inflamatórias intestinais. Para evitar que a microbiota intestinal sofra o ataque de patógenos e, consequentemente, coloque a proteção do organismo em risco, cientistas têm avaliado a ação benéfica da ingestão de microrganismos

probióticos, uma vez que essas bactérias – presentes especialmente em alimentos fermentados – ajudam a reforçar o sistema imune e, consequentemente, a proteger o organismo de enfermidades.

O Instituto Central Yakult investiga a ação dos *Lactobacillus casei* Shirota para reforçar a imunidade desde a década de 1980. “Antes, a Ciência acreditava que a imunidade estava relacionada às células de cada indivíduo, sem interferências externas. Mas, com o avanço das pesquisas, os cientistas perceberam que 70% da imunidade vem do intestino, um órgão fundamental para a saúde”, descreve o presidente Eishin Shimada. Vários experimentos já demonstraram que a cepa *Lactobacillus casei* Shirota desempenha importante papel na manutenção do balanço imunológico, por meio da influência das respostas imunes intestinais, e apresenta um efeito protetor contra vários patógenos.

Um desses estudos foi desenvolvido com coelhos lactentes para investigar como a microbiota saudável reagiria à presença da bactéria *E. coli* 0157, que pode, inclusive, parar o funcionamento dos rins. Os cientistas registraram uma significativa diferença no peso corporal do grupo que recebeu a cepa *Lactobacillus casei* Shirota antes de ser infectado com a *E. coli*, em comparação ao segundo grupo. Outro experimento comparou os títulos de imunoglobulina A (IgA) intestinal contra dois tipos de toxina Vero (toxinas 1 e 2) entre animais com e sem a administração de *L.*

casei Shirota. Nesta pesquisa, os animais que não receberam a cepa tinham duas vezes mais títulos de IgA contra a toxina 1 e de quatro a cinco vezes mais títulos de IgA contra a toxina 2. Os animais que receberam a cepa também apresentaram um aumento de títulos de IgA contra a bactéria *E. coli* 0157.

O pesquisador do Instituto Central Yakult, Masanobu Nanno, especializado na elucidação da fisiologia do sistema imune intestinal e análise das funções imunomoduladoras dos probióticos, avaliou o efeito da ingestão de leite fermentado contendo microrganismos da Yakult sobre a atividade das células de defesa NK em voluntários saudáveis. Jovens entre 20 a 40 anos, com baixa atividade das células NK, e idosos maiores de 65 anos com atividade das células NK em queda recuperaram a atividade dessas células imunológicas com a ingestão de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* Shirota. Para esclarecer o mecanismo pelo qual os *L. casei* Shirota ativam os macrófagos para produzirem interleucina 12 (IL-12) foi analisado o efeito de várias espécies de lactobacilos sobre os macrófagos peritoneais de camundongos. Como resultado, os pesquisadores observaram que os *Lactobacillus casei* e os *Lactobacillus rhamnosus* induziam macrófagos a produzirem uma grande quantidade de IL-12.

O cientista explica que espécies de lactobacilos poderiam ser classificadas em três categorias, de acordo com a

underdogstudios/Dollar Photo



CONTRA ALERGIAS E O VÍRUS INFLUENZA

Estudos epidemiológicos realizados na Estônia e Suécia concluíram que crianças alérgicas eram menos colonizadas por *Lactobacillus* em comparação às não alérgicas. O mecanismo da atividade antialérgica das bactérias lácticas ainda não está totalmente esclarecido em pacientes alérgicos, mas cientistas acreditam que as descobertas obtidas em alguns estudos com modelos animais possam acrescentar informações para a compreensão dos mecanismos antialérgicos das bactérias lácticas. Os pesquisadores afirmam, ainda, que é possível esperar do *Lactobacillus casei* Shirota uma ação antialérgica em humanos, uma vez que existem inúmeros trabalhos demonstrando que a administração oral do microrganismo modula expressivamente o sistema imunológico.



maneira como ocorre a fagocitose dos macrófagos peritoneais e o tempo que os macrófagos levam para fagocitar os *L. casei* e os *L. rhamnosus*. Os *Lactobacillus casei* Shirota também apresentaram maior resistência à hidrólise mediada pela N-acetilmuramidase (enzima M-1 e lisozima), sendo que as espécies de lactobacilos já são mais resistentes à N-acetilmuramidase podendo induzir os macrófagos a produzirem grandes quantidades de IL-12. “Estes resultados reforçam a ideia de que os *L. casei* Shirota são fagocitados e lentamente digeridos pelos macrófagos, levando a uma contínua produção de IL-12”, resume. No trabalho intitulado ‘Modulação da atividade de células NK através da suplementação de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei*

Shirota em indivíduos fumantes’, publicado na *Preventive Medicine* 40 (2005), cientistas relataram os resultados de teste duplo-cego placebo controlado com 99 voluntários com hábitos de fumo. Durante o experimento, ficou constatado que a ingestão do leite fermentado contendo *L. casei* Shirota foi eficiente para o restabelecimento da atividade dessas células do sistema imune nos indivíduos fumantes.

No Brasil, um estudo inédito realizado por pesquisadores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), em parceria com profissionais do Hospital Universitário, comprovou que os *L. casei* Shirota têm efeito protetor sobre a microbiota de crianças submetidas a tratamentos com antibióticos. No estudo, randomizado e

duplo-cego, os pesquisadores avaliaram 63 crianças, com idade entre 2 e 15 anos, submetidas a tratamentos com antibiótico por motivos diversos. Os pesquisadores analisaram amostras fecais das crianças, colhidas com alguns critérios, e constataram que as que ingeriram Leite Fermentado Yakult não registraram aumento de bactérias específicas nas fezes e não houve aumento da quantidade de patógenos, o que significa que o probiótico manteve o equilíbrio da microbiota do começo ao fim do tratamento. Já nas crianças que receberam placebo, os pesquisadores identificaram aumento de *Pseudomonas aeruginosa* e *Clostridium*, duas bactérias que, apesar de estarem presentes na microbiota intestinal, não devem estar em grandes concentrações.

Pesquisadores do Instituto Central Yakult também desenvolveram um estudo sobre o aumento da imunidade celular e redução do título do vírus *Influenza* em camundongos idosos alimentados com *Lactobacillus casei* Shirota, publicado no *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, editado pela Sociedade Americana de Microbiologia, em janeiro de 2002. Durante a pesquisa, os cientistas investigaram a possibilidade da administração de *Lactobacillus casei* Shirota para ativar o sistema imunológico celular e diminuir o título do vírus *Influenza*

no sítio nasal durante a infecção. O objetivo foi investigar se a administração oral dos *Lactobacillus casei* Shirota ativava não somente o sistema imunológico sistêmico, mas também o local, e se a infecção causada pelo *Influenza* diminuía no trato respiratório superior. A atividade da célula de defesa NK no grupo com *Lactobacillus casei* Shirota foi 1,5 vezes maior do que no grupo controle e resultados similares foram obtidos em três experimentos independentes conduzidos da mesma maneira.



Diferentes pesquisas envolvem o

Desde a década de 1970, os pesquisadores do Instituto Central Yakult vêm desenvolvendo estudos para avaliar o efeito antitumoral de várias espécies de lactobacilos. Em um dos experimentos foi constatado que o *Lactobacillus casei* Shirota possui poderosa atividade antitumoral. Na experiência, várias espécies de lactobacilos foram administradas em camundongos inoculados subcutaneamente com células cancerosas de sarcoma 180 para estudar o efeito antitumoral. A cepa *L. casei* Shirota atingiu 82,7% de inibição de crescimento do tumor, a mais alta entre as 26 espécies de lactobacilos estudadas, o que demonstra que teve poderoso efeito inibitório contra o crescimento do câncer.

Os cientistas também confirmaram que a cepa inibe a carcinogênese induzida por carcinógenos químicos. No experimento, desenvolvido com metilcolantreno, carcinógeno que causa câncer de pele, foi administrada dieta contendo 0,6% da cepa *L. casei* Shirota a camundongos expostos à substância. O resultado demonstrou significativa que-

da na incidência de câncer nos animais de laboratório. A ação dos lactobacilos foi confirmada, novamente, em estudo que administrou BBN aos camundongos, uma nitrosamina que induz ao carcinoma de bexiga. Com a administração da cepa *L. casei* Shirota oralmente, ao mesmo tempo houve redução de incidência de câncer de bexiga e do crescimento do tumor. Outro estudo comprovou que a cepa *L. casei* Shirota inibe o desenvolvimento espontâneo de tumores.

Baseados nos resultados dos estudos de laboratórios, os cientistas começaram o desenvolvimento da cepa *L. casei* Shirota como um agente antitumoral. Em pesquisas clínicas, o alvo era a prevenção da recorrência pós-operatória de câncer cervical uterino, pleurite carcinomatosa e câncer de bexiga. Para avaliar a ação dos *Lactobacillus casei* Shirota em relação ao câncer de bexiga, um experimento foi realizado com 180 pacientes, com idade média de 67 anos, durante 12 meses, entre 1997 e 1998. Os resultados foram publicados na revista científica *Urologia Internationalis* em 2002 (edição

68). Os pacientes foram selecionados de sete hospitais de referência que participaram de um estudo de caso-controle em paralelo com 445 pessoas compatíveis em idade e sexo escolhidas entre a população sadia.

Os pesquisadores constataram quatro mecanismos sugeridos como responsáveis pelos efeitos antitumorais dos lactobacilos, especialmente os *Lactobacillus casei* Shirota: a inibição da atividade das enzimas relacionadas à carcinogênese e produzidas pelas bactérias intestinais; a ligação de pirolisatos mutagênicos potentes aos corpos celulares; a supressão, na urina, da atividade mutagênica derivada dos alimentos; e a imunomodulação. “Os três primeiros mecanismos envolvem reduções de atividade mutagênica e, portanto, era de se esperar que seus efeitos fossem mais notáveis nos órgãos mais frequentemente expostos a mutágenos ingeridos e que incluem a bexiga, o colo e o reto”, descrevem.

A imunomodulação pelos *L. casei* Shirota poderia reforçar o sistema imunológico do hospedeiro por meio da es-

controle do câncer

estimulação de macrófagos, para produzir IL-12 que, por sua vez, estimularia os linfócitos T auxiliares a se diferenciarem, produzirem interferon-alfa (IFN- α) e promoverem a imunidade celular contra as células tumorais. “A imunomodulação pode ser responsável por certo grau de redução no risco, particularmente entre pessoas que, caso contrário, estariam em condições de risco mais elevado de contraírem câncer de bexiga por estarem com o sistema imunológico comprometido”, esclarecem.

Pesquisadores de várias instituições do Japão também realizaram um ensaio prévio com BLP – preparado que contém cerca de 1×10^{10} de *Lactobacillus casei* Shirota viáveis por grama, controlado e aleatório – em 58 pacientes com câncer superficial de bexiga –, para avaliar o efeito na recorrência de tumor seguido de ressecção transuretral. O resultado foi considerado eficiente, já que o período livre de recorrência de 50% foi significativamente prolongado pelo tratamento com BLP via oral para aproximadamente 1,8 vezes mais que no grupo controle.

Em estudo duplo-cego, os mesmos pesquisadores avaliaram 138 pacientes com carcinoma celular transicional superficial de bexiga seguido de ressecção por dois anos. O BLP foi administrado oralmente em três subgrupos e mostrou efeito profilático nos pacientes com tumores múltiplos primários e com tumores simples recorrentes. A pesquisa envolveu 20 instituições no Japão e os pesquisadores consideraram o BLP seguro e eficiente para a prevenção da recorrência de câncer superficial de bexiga. A administração oral do *Lactobacillus casei* Shirota também se mostrou eficaz contra tumores da bexiga e metástases hepáticas induzidos experimentalmente em camundongos. A cepa demonstrou, ainda, a função de inibir a carcinogênese química na bexiga de camundongos e de aumentar a atividade mutagênica em seres humanos.

MEDICAMENTOS MUNDIAIS

Na década de 1990, após constatar cientificamente a eficácia dos *Lactobacillus casei* Shirota para o controle do câncer, a

Yakult Honsha desenvolveu o medicamento Lemonal, cuja base era uma variante dos *Lactobacillus casei* Shirota. Em 1994, depois de trabalhar no aprimoramento do medicamento, a empresa criou o Campto – no Brasil comercializado com o nome Camptosar – que foi lançado mundialmente para o tratamento de câncer de cólon e pulmão e cuja patente já foi quebrada. O Campto ganhou o *Science Award* da The Japanese Cancer Association, em 2011. Mais recentemente, a Yakult lançou um novo medicamento, o Elprate, contra neoplasias de cólon, mama e intestino. Todos os medicamentos foram lançados e comercializados em parceria com empresas farmacêuticas mundiais. Nos primeiros 50 anos de existência, a Yakult esteve mais voltada à melhora do sistema digestório. Mas, depois de perceber que os *Lactobacillus casei* Shirota têm várias funções, passou a pesquisar outras áreas. “A Yakult lidera as pesquisas em Biociências no mundo nos últimos 30 anos”, acrescenta o presidente da Yakult do Brasil, Eishin Shimada.

Canabidiol: uma esper

Adenilde Bringel

Em janeiro deste ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde retirou o canabidiol (CBD), uma das substâncias presentes na maconha, da lista composta por substâncias psicotrópicas de uso proibido no Brasil, para integrar a lista que reúne substâncias sujeitas a controle especial, mas que podem ser prescritas por médicos. A decisão foi tomada pela Diretoria Colegiada da ANVISA com base em um relatório que concluiu que o canabidiol não possui efeito psicoativo, um mês depois de o Conselho Federal de Medicina (CFM) ter autorizado o uso do composto no tratamento de crianças e adolescentes com casos graves de epilepsia que não respondam ao tratamento convencional. Coautor do livro *Cannabis e Saúde Mental: uma revisão sobre a droga de abuso e o medicamento* e primeiro pesquisador a estudar os efeitos do canabidiol nas doenças psiquiátricas no Brasil, o professor doutor Antonio Waldo Zuardi, chefe do grupo que pesquisa o uso terapêutico do canabidiol na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), estuda as substâncias presentes na *Cannabis sativa* desde 1976. Nesta entrevista exclusiva, o pesquisador explica a importância da aprovação do uso do canabidiol no Brasil e de que maneira a substância pode melhorar os sintomas e, consequentemente, promover mais qualidade de vida a pacientes com diferentes doenças.

Qual é a importância, para médicos, pacientes e pesquisadores, de a ANVISA ter aprovado o uso do canabidiol no Brasil?

A ANVISA alterou a classificação do canabidiol de droga proscrita para droga de uso controlado. Essa mudança foi muito importante, porque agora os médicos podem prescrever o canabidiol na condição conhecida como uso compassivo, ou seja, em uma condição grave e que não responde aos tratamentos habituais. Além disso, a liberação facilita as pesquisas com o composto, entre outras coisas, por facilitar os procedimentos de importação, até então com muitos entraves burocráticos por se tratar de uma droga proscrita.

Já se conhece o real potencial terapêutico desta substância?

Logo após a identificação do canabidiol como um dos componentes da maconha, na década de 1960, a substância foi considerada inativa, uma vez que não produzia os efeitos típicos da planta. Todavia, nesses mais de 40 anos de pesquisas com o canabidiol foi possível verificar que o composto possui um amplo espectro de efeitos em animais e humanos, muitos deles com grande

potencial terapêutico, por exemplo, em casos de epilepsia, ansiedade, psicose, depressão, distúrbios do sono, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, isquemia cerebral, diabetes, náusea, câncer, artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias.

Como o CBD age no cérebro?

O canabidiol produz uma série de efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC). Desde o início da década de 1990 sabe-se que o Sistema Nervoso Central produz neurotransmissores com efeitos semelhantes aos canabinoides encontrados na maconha. Esses neurotransmissores são chamados endocanabinoides e têm uma função de modular o funcionamento de outros sistemas de neurotransmissão. Um dos efeitos do canabidiol é aumentar a disponibilidade desses endocanabinoides, como anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG). Além disso, influencia diretamente outros sistemas de neurotransmissão, por exemplo, como antagonista de receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, estimulando receptores vaniloides e diminuindo a recaptação de adenosina. Nos últimos 10 anos tem se verificado, também, efeitos anti-in-

flamatórios, antioxidantes e neuroprotetores. Entretanto, ainda não está claro quais dessas ações estão relacionadas a cada possível efeito terapêutico.

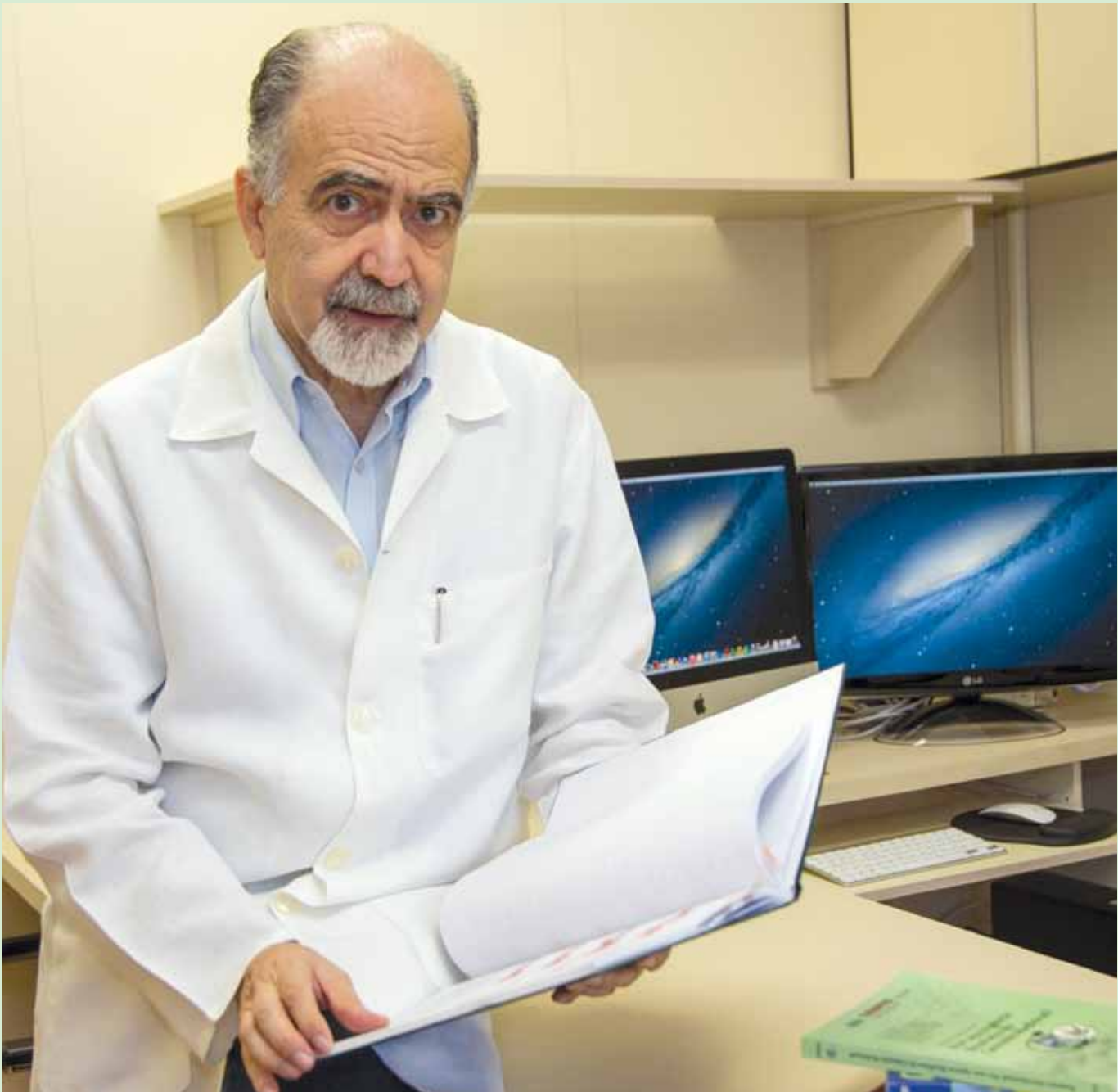
Em quais situações há indicação do uso terapêutico do canabidiol?

Existem evidências de possível efeito terapêutico do canabidiol para inúmeras condições clínicas, e essas evidências encontram-se em diferentes níveis, dependendo da condição. A maior parte delas encontra-se no nível de estudos pré-clínicos em animais de laboratório. Para algumas condições, no entanto, já existem ensaios clínicos controlados com pacientes. Entre essas condições podemos citar a epilepsia, especialmente em crianças refratárias às medicações habituais, a esquizofrenia e a doença de Parkinson.

Muito se tem falado sobre o uso da substância no controle de crises epiléticas, mas a eficácia em psiquiatria também é importante. Como o canabidiol pode beneficiar pacientes com essas doenças?

Em Psiquiatria, a utilização terapêutica mais estudada é em sintomas psicóticos. O CBD foi testado 17 vezes em

rança para a Medicina



Wilson Carrilho

animais, com modelos que são efetivos na identificação de drogas com potencial efeito antipsicótico, mostrando resultados positivos em 11 deles. Os poucos resultados negativos são atribuídos a diferenças metodológicas ou aos regimes de administração do CBD. Foram realiza-

dos, também, nove estudos pré-clínicos com voluntários saudáveis ou usuários de Cannabis, em estudos naturalísticos, com evidências de efeitos antipsicóticos em oito deles. O primeiro relato de caso de uma paciente com esquizofrenia, tratada com o CBD por quatro semanas,

foi publicado pelo nosso grupo em 1995 e mostrou uma redução significativa nos escores da escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), tanto pela avaliação aberta do psiquiatra que fazia o acompanhamento, quanto pela avaliação cega de outro avaliador através dos

vídeos gravados das entrevistas. Até o momento existem dois ensaios clínicos duplo-cegos realizados por um grupo alemão. Um estudo comparou os efeitos do CBD com a amissulprida, um antipsicótico atípico disponível no mercado há vários anos, em 42 pacientes com esquizofrenia tratados por quatro semanas. Neste estudo, os dois tratamentos causaram reduções significativas nos sintomas psicóticos, sem diferenças entre eles. No entanto, o CBD induziu menos efeitos colaterais do que a amissulprida. O outro estudo comparou o CBD com placebo em pacientes com esquizofrenia, em primeiro episódio, tratados por 14 dias em uma condição cross-over. O CBD atenuou os sintomas psicóticos após 14 dias, quando comparado à linha de base. Assim, o canabidiol poderia beneficiar pacientes com esquizofrenia, tanto como monoterapia ou em adição a outros antipsicóticos. Outra condição psiquiátrica com muitas evidências de ação terapêutica é a ansiedade.

Quantos estudos já sugerem eficácia nesses casos também?

Entre 1981 e 2014 foram publicados 25 artigos mostrando efeito benéfico do CBD em modelos de ansiedade em animais de laboratório. Em voluntários saudáveis submetidos a procedimentos que induzem ansiedade em situações controladas de laboratório também se mostrou efeito ansiolítico do CBD em quatro publicações. Em dois estudos do nosso grupo, com pacientes portadores de fobia social, verificamos uma redução da ansiedade quando os mesmos foram submetidos a condições geradoras de ansiedade, como submeter-se a um exame de imagem ou simulação do falar em público. Esses resultados sugerem fortemente um efeito ansiolítico do CBD, indicando a necessidade de ensaios clínicos duplo-cegos com pacientes portadores de transtornos de ansiedade submetidos a tratamento de longo prazo com este canabinoide. Existem, ainda, estudos iniciais em testes com animais submetidos a modelos de depressão que mostram resultados animadores, abrindo uma nova linha de investigação.

Que vantagens o CBD traz aos pacientes em relação aos tratamentos convencionais?

Nas epilepsias refratárias em crian-

Entre 1981 e 2014 foram publicados 25 artigos mostrando o efeito benéfico do CBD em modelos de ansiedade em animais de laboratório.

ças, o canabidiol mostrou-se mais efetivo que os tratamentos atualmente disponíveis. Assim, pode ser o tratamento de escolha em condições clínicas graves como Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut. Em outras condições clínicas, como esquizofrenia, Parkinson e ansiedade, é mais uma opção terapêutica, com a vantagem de ter muito menos efeitos indesejáveis que as medicações atualmente disponíveis. Um estudo duplo-cego com esquizofrênicos mostrou que o tratamento com o CBD apresentou menos efeitos extrapiramidais, menor ganho de peso e menor secreção de prolactina que o amisulprida. Não existem evidências de que o CBD cause dependência, o que é uma grande vantagem em relação aos ansiolíticos do tipo benzodiazepínicos.

O CBD também pode ser uma opção terapêutica para controle de outros problemas, como tabagismo e distúrbios do sono?

No tabagismo, os estudos ainda estão sendo realizados e, até o momento, não sabemos se o canabidiol terá efeito benéfico ou não. Já com relação aos distúrbios do sono existem estudos em animais e alguns estudos em humanos que sugerem efeitos do canabidiol no aumento do tempo de sono e diminuição dos despertares.

Já há comprovações de efeito positivo para enfermidades como a doença de Parkinson e o mal de Alzheimer?

Com relação à doença de Parkinson existem três estudos do nosso grupo de pesquisa que sugerem efeitos benéficos. O primeiro estudo mostrou que o

canabidiol atenuou os sintomas psicóticos, que alguns pacientes apresentam, muitas vezes causados pela medicação que melhora os sintomas motores da doença. Outro estudo mostrou que o canabidiol, adicionado às medicações habituais para o Parkinson, melhorou a qualidade de vida desses pacientes. Verificamos, também, que o canabidiol atenuou um distúrbio do sono muito comum em pacientes com Parkinson, que é chamado Distúrbio Comportamental do Sono REM, que se caracteriza por movimentos durante a fase dos sonhos. Com relação ao mal de Alzheimer, os estudos são iniciais e apenas em animais de laboratório.

O grupo do qual o senhor faz parte tem quantos pesquisadores?

Na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o grupo é constituído de três docentes encarregados de estudos clínicos e um docente encarregado de estudos básicos em animais. Cada docente coordena vários pós-doutores, alunos de pós-graduação e iniciação científica, além de pesquisadores associados. Fora da Faculdade de Medicina mantemos cooperação com outros grupos, em vários estados, dentro do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Há informações de que a Cannabis é usada há 12 mil anos na China. Desde quando os efeitos da substância começaram a ser comprovados por meio de estudos científicos?

No final do século XIX vários estudos com extratos da Cannabis foram realizados na Inglaterra e, como consequência, na passagem para o século XX os principais laboratórios farmacêuticos da época lançaram medicamentos contendo extratos da planta. Esses medicamentos eram utilizados como sedativo, analgésico, em espasmos musculares, na anorexia, entre outros problemas. Esse uso entrou em declínio devido, entre outros fatores, à variabilidade de resposta, uma vez que não se conhecia a composição da planta e, hoje, sabe-se que a composição relativa dos diferentes canabinoides varia entre diferentes extratos. Com as restrições legais ao uso da Cannabis, esse uso foi praticamente

extinto no Ocidente na primeira metade do século XX. Com a identificação dos principais canabinoides, no início da década de 1960, o interesse pelos estudos com a planta renasceu e, a partir de 1990, com a descoberta dos endocannabinoides, aumentou exponencialmente. O primeiro estudo do canabidiol com pacientes foi realizado no Brasil, pelo grupo do professor Elisaldo Carlini, e foi publicado em 1980. Esse estudo mostrou diminuição no número de convulsões em pacientes adultos com epilepsia refratária à ação de outros anticonvulsivantes.

Quais são os estudos mais significativos sobre o uso terapêutico do CBD?

Este estudo do professor Carlini é muito importante por ser o primeiro ensaio clínico controlado a ser realizado com o canabidiol. Nesse estudo, 15 pacientes adultos, com epilepsia resistente aos tratamentos habituais, foram tratados com placebo ou CBD na dose de 200 a 300mg ao dia, em adição ao tratamento que vinham recebendo, durante quatro meses e meio. No final desse período, 90% dos pacientes tratados com placebo continuava a apresentar crises epiléticas generalizadas, enquanto no grupo tratado com CBD apenas 10% mantinham essas crises. Esse estudo ficou relativamente esquecido por mais de 30 anos e, hoje, é recuperado com a grande repercussão que vem tendo o efeito antiepiléptico do canabidiol.

O senhor iniciou as suas pesquisas no final da década de 1970. O que o levou a estudar as substâncias presentes na Cannabis?

Iniciei essas pesquisas durante o meu doutorado, realizado na Escola Paulista de Medicina (Universidade Federal de São Paulo), sob a orientação do professor Isac Karniol, que pertencia ao grupo do professor Elisaldo Carlini. Os estudos com o canabidiol faziam parte de uma das linhas de pesquisa do laboratório e aderi a ela por acreditar que seria uma das mais promissoras, uma vez que o grupo era pioneiro nesse tipo de estudo.

Quais são as mais importantes descobertas de seus estudos e de outros estudos realizados no Brasil?

O meu trabalho científico que teve maior repercussão (avaliada pelo nú-



Wilson Carliho

Acredito que, com o tempo, as pessoas vão encarar cada componente da planta como um medicamento, com as indicações e os efeitos colaterais de cada um.

mero de citações) foi publicado em 1982 e mostrou, em voluntários saudáveis, que o canabidiol atenuava a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos pela ingestão do THC, principal componente psicoativo da Cannabis. Esse trabalho deu origem a duas grandes linhas de investigação sobre os efeitos ansiolítico e antipsicótico, que continuam até hoje. Nessas duas linhas temos um grande número de estudos, afinal, são quase 40 anos de trabalho. Eu destacaria o primeiro estudo em animais de laboratório que mostrou o efeito antipsicótico do CBD e que publicamos em 1991. Nesse estudo, testamos o CBD em um modelo muito utilizado para detectar

drogas que têm efeito antipsicótico, que é a estereotipia em animais de laboratório. Utilizamos ratos albinos injetados com apomorfina, que induz uma série de comportamentos estereotipados, tais como lambar e morder, e o CBD diminuiu o número de animais que apresentava esse comportamento, em uma relação dose-resposta. Esse resultado foi confirmado por outros estudos do nosso e de outros grupos, justificando os estudos com pacientes.

O Brasil acompanha o resto do mundo nas pesquisas com o canabidiol?

O Brasil foi pioneiro nesses estudos e acredito que, até os dias de hoje, mantém uma posição de vanguarda.

Quais especialidades médicas podem prescrever o canabidiol?

Pela resolução do Conselho Federal de Medicina, do final de 2014, no Brasil estão autorizados a prescrever o CBD os neurologistas, os neurocirurgiões e os psiquiatras.

O canabidiol é a única substância presente na Cannabis com efeito medicinal ou já há estudos com outras?

O principal componente psicoativo da Cannabis, o THC, teve seu uso liberado em alguns países já há algum tempo. Um análogo do THC, o nabilone, e um THC sintético, o dronabinol, foram liberados nos Estados Unidos, respectivamente, em 1981 e 1985, para náusea e vômito em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. Em 1992, o dronabinol foi liberado, também, para anorexia na AIDS e câncer. Mais recentemente, uma mistura do THC com o CBD, em concentrações equivalentes, foi liberado em mais de 20 países para a espasticidade da esclerose múltipla e para dores neuropáticas.

Apesar das comprovações científicas, o uso do CBD ainda gera polêmica no meio médico e científico. Como mudar essas opiniões em relação ao uso terapêutico da substância?

A maconha é acompanhada de muito preconceito e isso passa para os seus componentes. Acredito que, com o tempo, as pessoas irão encarar cada componente terapêutico da planta como um medicamento, com as indicações e os efeitos colaterais próprios de cada um.

L. casei Shirota na

ESTUDO DO REINO UNIDO DEMONSTRA EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS EM VOLUNTÁRIOS COM SUPERALIMENTAÇÃO

Carl J. Hulston e Amelia A. Churnside,
School of Sport, Exercise and Health Sciences,
Loughborough University, Loughborough,
Leicestershire LE11 3TU, UK; Michelle C.
Venables, MRC Human Nutrition Research,
Elsie Widdowson Laboratory,
Fulbourn Road, Cambridge CB1 9NL, UK

A resistência à insulina é uma característica importante da obesidade e do diabetes tipo 2. Tecidos metabolicamente ativos e vários mecanismos potenciais estão implicados na fisiopatologia da resistência à insulina, tais como deficiência de translocação da GLUT4 para a membrana celular e absorção reduzida de glicose do musculoesquelético, a elevada produção hepática de glicose e a função prejudicada das células, o que conduz à secreção reduzida de insulina. Somando a estes efeitos descritos está a evidência de que as alterações na microflora intestinal pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de doença metabólica

em humanos, através de um mecanismo ligado ao aumento da permeabilidade intestinal, endotoxemia metabólica e baixo grau de inflamação sistêmica.

Uma clara associação foi demonstrada entre a doença metabólica e mudanças na composição da microbiota intestinal, com menor abundância de *Firmicutes* e uma maior proporção de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* em pacientes diabéticos tipo 2, quando comparados com os controles não diabéticos. Resultados similares foram obtidos em estudos com roedores, nos quais a resistência à insulina é induzida em curto prazo através da superalimentação com alto teor de gordura. Demonstrou-se que dietas com alto teor de gordura elevam as concentrações sistêmicas de lipopolissacarídeo (LPS), além de alterarem a composição da microbiota intestinal, enquanto que a modificação seletiva da microbiota intestinal, através da suplementação com prebióticos, reduz a endotoxemia de alta gordura metabólica induzida pela dieta e baixa permeabilidade intestinal em ratos diabéticos obesos. Por outro lado, a suplementação de probiótico tem apresentado melhora no controle glicêmico e na redução na endotoxemia metabólica em ratos obesos induzidos pela dieta. Portanto, a suplementação prebiótica e/ou probiótica pode ser uma estratégia útil

para melhorar a saúde e prevenir a indução da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 nos seres humanos.

Já foi demonstrado que o consumo de iogurte probiótico reduz as concentrações de glicose no sangue em jejum e os níveis de hemoglobina glicosilada em pacientes diabéticos tipo 2, mas ainda não sabemos se os probióticos também podem prevenir a resistência à insulina induzida por dieta em participantes saudáveis. Testou-se a hipótese de que quatro semanas de suplementação com probióticos (*Lactobacillus casei* Shirota – LcS) controlariam a resistência à insulina induzida em curto prazo por meio da superalimentação em homens e mulheres jovens saudáveis. No presente estudo, fornecemos nova evidência de que os probióticos preservam o controle glicêmico e previnem a resistência à insulina durante um desafio alimentar constituído por sobrecarga lipídica grave, sugerindo que os probióticos podem ser úteis na luta contra a doença metabólica em humanos.

MÉTODOS

Um total de 17 participantes saudáveis (14 homens e três mulheres), se apresentou para o presente estudo. Os participantes foram selecionados entre a população estudantil e a comunidade local. Nenhum pagamento ou outros in-

TRIAGEM E CONCEPÇÃO GERAL DO EXPERIMENTO

Os participantes visitaram o laboratório três semanas antes do início do estudo para uma triagem inicial, que incluiu avaliação do IMC, dos níveis de glicemia em jejum e da insulina plasmática. Após a primeira visita de triagem, os participantes foram aleatoriamente divididos em grupo controle (n 9, sete homens e duas mulheres) e grupo probiótico (n 8, sete homens e uma mulher). O probiótico

que foi utilizado no presente estudo foi o *Lactobacillus casei* Shirota (comercialmente disponível como Leite Fermentado Yakult Light). Ambos os grupos mantiveram o seu hábito alimentar durante as primeiras três semanas do estudo (dias 1 ~ 21); no entanto, o grupo probiótico consumiu também 65ml de Yakult Light duas vezes ao dia.

Um teste de tolerância à glicose

oral (OGTT) foi realizado no 22º dia para avaliação da sensibilidade à insulina basal. Depois de realizar o primeiro OGTT, ofereceu-se uma dieta de sete dias com alto teor de gordura aos participantes (65% de energia) e de alta energia (com aumento de aproximadamente 50% de energia). O grupo probiótico manteve o consumo de 65ml de Yakult Light duas vezes ao dia durante o período da supe-

resistência à insulina

centivos foram oferecidos para esta participação. O tamanho da amostra para o presente experimento foi estimado com base em dados do estudo piloto do nosso laboratório, no qual se observou uma grande diminuição da sensibilidade à insulina, em um curto prazo, com a superalimentação com alto teor de gordura. Os critérios de inclusão necessários aos participantes foram ser fisicamente ativos (realização de exercício pelo menos três vezes por semana por mais de 30 minutos por vez), não fumantes, livres de doença cardiovascular ou metabólica, não fazer uso de qualquer medicação, ter peso estável por pelo menos seis meses e ter Índice de Massa Corporal (IMC) normal ($18,5 \sim 24,9 \text{ kg/m}^2$). Os participantes eram excluídos do estudo se tivessem ingerido quaisquer suplementos probióticos ou prebióticos nos últimos três meses. Devido à natureza da intervenção dietética, os vegetarianos e os vegans foram excluídos do estudo. O presente estudo foi conduzido de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki, e todos os procedimentos que envolvessem seres humanos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade do Loughborough. Foi obtido o Termo de Consentimento Informado de todos os participantes.

ralimentação de sete dias. Através de experiências anteriores, determinamos o período de quatro semanas de suplementação com LcS, período suficiente para alterar a composição da microbiota intestinal em seres humanos. No 29º dia, os dois grupos retornaram ao laboratório para um segundo OGTT e avaliação da sensibilidade à insulina pós-superalimentação.



AlexanderNovikov/Dollar Photo

Superalimentação visava consumo

Nos dias dos experimentos (22° e 29° dias: OGTT), os participantes chegaram ao laboratório na parte da manhã (entre 7h e 9h) após uma noite de jejum de pelo menos 10 horas. Depois da micção e da pesagem, um cateter Teflon (Venflon; Becton Dickinson) foi inserido em uma veia antecubital do braço para colher amostras de sangue durante as duas horas de OGTT. Uma amostra de sangue em jejum (10 ml; t = 0) foi obtida antes de os participantes ingerirem uma solução de glicose a 25% (75g de glicose dissolvida em 300ml de água). Foram obtidas 10ml de amostras de sangue adicionais a 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de glicose. As amostras de sangue foram divididas igualmente nos tubos Vacutainer contendo K2EDTA ou um catalisador de coagulação (Becton Dickinson) para a separação de plasma e soro, respectivamente. Os tubos de EDTA foram armazenados em gelo, enquanto os tubos com o soro foram mantidos em temperatura ambiente até que a coagulação ocorresse por completo.

Os participantes receberam formulários e balanças digitais de cozinha para pesar os alimentos nos três dias de cada semana durante o período pré-experimental (1° ~ 21° dia) e também receberam as instruções detalhadas tanto por escrito como verbalmente sobre a melhor forma de efetuar os registros. Esses registros foram usados para a avaliação do consumo de energia habitual e composição da dieta, para que dietas individualizadas pudessem ser planejadas e preparadas para o período de superalimentação de sete dias. Foi realizada a análise dos registros de dieta e planejamento da ingestão de alimentos para o período de superalimentação, utilizando WISP versão 4.0 (Tinuviel Software).

O período de superalimentação foi projetado para aumentar o consumo de energia em 50% em comparação com o

consumo alimentar habitual e consistiu de alimentos predominantemente ricos em gordura (65% da energia consumida na forma de gordura). Durante o período de superalimentação, todos os alimentos foram comprados e preparados pela equipe de pesquisa e, em seguida, entregues aos participantes. Os voluntários foram instruídos a ingerir tudo o que foi fornecido, para não comer outros alimentos adicionais e para retornar com qualquer alimento indesejado, para que pudesse ser pesado e os valores da dieta ajustados, se necessário. Todos os participantes foram informados sobre a importância da aderência à dieta rigorosa e se mostraram totalmente integrados à dieta.

ANÁLISE DE SANGUE

As amostras de plasma foram analisadas por métodos espectrofotométricos disponíveis para a determinação de con-

centrações de glicose (PAP Glicose; Horiba Medical) e TAG (Triglyceride PAP; Horiba Medical) utilizando um analisador semiautomático (Pentra 400 Horiba Medical). O CV das concentrações de glicose variaram entre 0,4% e 0,8% para amostras de plasma como alta (10,9 mmol/l, após a ingestão de glicose) e normal (4,7 mmol/l, em jejum). O CV variou entre 1,6% e 3,4% para amostras de plasma normal (1,1 mmol/l) e baixo (0,5 mmol/l) para as concentrações de TAG. As concentrações de insulina no soro foram analisadas pelo teste de imunosolvente ligado à enzima (ELISA AIA-2935; DRG Instruments GmbH). O CV para análise sérica de insulina foi de 3,0% para uma amostra de meio alcance (375 pmol/l de ingestão de glicose). Concentrações de glicose no plasma e de insulina no soro foram obtidas a partir do OGTT para avaliar a sensibilidade à

satiriani/Dollar Photo



de energia

insulina em todo o corpo usando o índice de sensibilidade à insulina de Matsuda (ISI).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A medição do resultado primário foi uma mudança na sensibilidade à insulina (determinada a partir de glicose no plasma e as concentrações séricas de insulina durante um OGTT). Os resultados secundários às medições foram as mudanças na massa corporal – IMC, e as concentrações plasmáticas em jejum – TAG. A análise dos dados foi realizada usando SPSS, versão 21,0 para Windows (SPSS, Inc.). Os dados são apresentados como meio com seus erros padrão. Para comparar possíveis diferenças nas respostas metabólicas à superalimentação, uma de duas vias (pré *versus* pós-superalimentação) de medidas repetidas ANOVA foi realizada com um (grupo probiótico *versus* controle). Quando apropriado entre sujeito variável era seguida de análise post hoc. O nível de significância foi estabelecido em $P < 0,05$.



auremar/Dollar Photo

RESULTADOS MOSTRAM GANHO DE PESO

No final do período da superalimentação de sete dias, os participantes do grupo controle tinham ganhado uma massa corporal de 0,6 (SE 0,2) kg ($P < 0,05$), enquanto que o aumento da massa corporal para aqueles do grupo probiótico foi menor e não significativa (0,3 (SE 0,2) kg, $P > 0,05$). Não ocorreram mudanças significativas no IMC no período de sete dias. As concentrações de glicose plasmáticas aumentaram na sequência de excessos de sete dias (grupo controle: 5,3 (SE 0,1) *versus* 5,6 (SE 0,2) mmol/l antes e depois da superalimentação, respectivamente, ($P < 0,05$), considerando que as concentrações de insulina plasmática em jejum mantiveram-se estáveis em ambos os grupos. O aumento das concentrações de TAG plasmáticas foram diminuindo em ambos os grupos, $P < 0,05$. A composição da dieta e a ingestão habitual de energia foram semelhantes entre os grupos controle e probiótico. O período de excesso intencional aumentou o consumo de energia 51,9% e 51,3% nos grupos controle e probiótico, respectivamente ($P < 0,05$). A maioria desta energia adicional foi fornecida por um aumento na ingestão de gordura.

As respostas à glicose e insulina plasmáticas para um OGTT antes e depois de sete dias de superalimentação também foram analisadas. No grupo controle, a superalimentação causou um aumento no valor de 10% da glicose (a partir de 817 (45 SE) a 899 (SE 39) mmol/l por 120 min., ($P < 0,05$), considerando que nenhuma mudança foi observada no grupo com probiótico (linha de base: 866 (SE 49) mmol/l por 120 min.; superalimentação: 888 (SE 53) mmol/l por 120 min.). Uma tendência semelhante foi observada para respostas da insulina, mas não alcançou uma significância estatística. Após sete dias de superalimentação, a resistência à insulina corpórea no grupo controle foi prejudicada em 27% (diminuição de 5,3 (SE 1,4) para 3,9 (SE 0,9), $P < 0,05$), considerando que nenhuma mudança na resistência à insulina foi observada no grupo com o probiótico.

Discussão envolve mudanças na

A principal constatação do presente estudo foi a de que a superalimentação com alto teor de gordura diminuiu a resistência à insulina em cerca de 27% em jovens saudáveis do sexo masculino e feminino. No entanto, a suplementação com o probiótico *Lactobacillus casei* Shirota, antes e durante todo o período de superalimentação, manteve o controle glicêmico e preservou a ação da insulina. Estes resultados fornecem ainda mais evidência indireta de que mudanças na composição da microbiota intestinal levam ao desenvolvimento de doença metabólica em humanos e que o suplemento probiótico pode ser útil na prevenção da resistência à insulina induzida pelo consumo excessivo de alimentos com alto teor de gordura.

Numerosos estudos em roedores têm relatado que a adesão em curto prazo (três dias a quatro semanas) a uma dieta hiperlipídica induz à resistência à insulina, e resultados semelhantes foram relatados em um pequeno número de estudos recentes em humanos, causa da escolha em adotar este modelo. Embora os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da resistência à insulina permaneçam pouco esclarecidos, uma teoria popular é a de que o consumo excessivo de alimentos com alto teor de gordura pode

levar ao acúmulo de lipídios reativos intramiocelulares, tais como a ceramida e o diacilglicerol, que inibem a via de sinalização para a insulina (via insulina/IRS-1/PI3-K/AKT) e prejudicam a translocação do GLUT4 para a membrana da célula, reduzindo, assim, a absorção de glicose do musculoesquelético.

Outro provável mecanismo é a inflamação sistêmica e como a prevalência de resistência à insulina está associada ao aumento do LPS (um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas) no sangue. Além disso, em modelos experimentais de endotoxemia metabólica, utilizando infusão de LPS por via intravenosa ou subcutânea, verificou-se que o LPS atua como gatilho para a produção de citocina pró-inflamatória que, por sua vez, leva à ação da insulina através do aumento da fosforilação do substrato-1 do receptor de insulina. O aumento nos níveis de LPS sistêmicos está associado à síndrome metabólica e supõe-se que seja causado pelas bactérias Gram-negativas do intestino.

Normalmente, o epitélio intestinal agiria como uma barreira física para evitar a translocação de LPS na circulação. No entanto, a baixa expressão de proteínas de junção do epitélio intestinal (ZO-1 e ocludina) e o aumento da permeabilidade

intestinal, têm sido observadas em modelos animais de resistência à insulina e ao diabetes tipo 2. Esta diminuição da função de barreira do intestino pode estar ligada causalmente à dieta que induz alterações na composição da microbiota, como as dietas ricas em gorduras que levaram ao aumento da proporção de *Bacteroidetes* (Gram-negativas) e *Firmicutes* (Gram-positivas), e ao aumento da permeabilidade intestinal que ocasionou o diabetes em ratos. Além disso, aumentando seletivamente a presença de *Bifidobacterium spp* pela suplementação de prebiótico, observou-se redução da permeabilidade intestinal em ratos diabéticos obesos.

No contexto deste estudo, tende-se a sugerir que a capacidade do probiótico em controlar a resistência à insulina pela ingestão de dieta rica em gordura ocorre devido à manutenção de uma microbiota intestinal favorável e à preservação da função da barreira intestinal, embora ainda seja necessária sua confirmação. A principal limitação do estudo foi que não podemos confirmar se a dieta hiperlipídica alterou a composição da microbiota, prejudicando a função de barreira intestinal, ou se levou a um aumento da inflamação sistêmica; nem podemos confirmar o impacto da suplementação de probiótico LcS sobre estes resultados fisiológicos.

microbiota



Roman Gorielov/Dollar Photo

Embora não tenha sido possível identificar os mecanismos subjacentes no estudo, temos discutido as nossas observações e especulado sobre as possíveis causas. Também é importante ter em mente que se tratou de uma investigação preliminar sobre a eficácia dos probióticos na saúde humana. Por isso, seria importante avaliar as alterações na resistência à insulina em todo o corpo para confirmar nossa hipótese experimental, antes de realizar experimentos mecanicistas mais caros e demorados.

No futuro, será necessário realizar estudos da análise de DNA fecal a fim de determinar a dieta e/ou o probiótico induzido por alterações na composição da microbiota do intestino, bem como para medir os marcadores da função de barreira do intestino e alterações sistêmicas e inflamação do tecido. No entanto, a conclusão preliminar de que quatro semanas de suplementação com o probiótico *L. casei* Shirota manteve o controle glicêmico e impediu a resistência à insulina durante o desafio dietético, que consistia na sobrecarga lipídica severa (aproximadamente 270g de gordura/d), sugere que a dieta induzida por alterações na microbiota do intestino são susceptíveis de desempenhar um papel importante na saúde humana metabólica e na doença.

Propriedades antidiabéticas de certos probióticos têm sido relatadas em vários estudos em roedores e em um estudo com humanos. No último estudo, 64 pacientes diabéticos tipo 2 consumiram ou um iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium lactis* Bb12 ou um placebo, livre de probióticos, por seis semanas. Os autores relataram uma diminuição significativa em ambas as concentrações – glicemia de jejum e Hemoglobina (Hb) glicosilada –, bem como uma melhora no estado antioxidante. Não encontramos uma redução nas concentrações de glicose ou insulina em jejum após suplementação com probiótico, muito provavelmente porque realizamos a pesquisa em pacientes jovens saudáveis com valores basais normais. No entanto, os presentes resultados demonstram que o consumo regular de probióticos *L. casei* Shirota pode oferecer proteção contra o desenvolvimento de resistência à insulina induzida pela dieta.

Nem todos os estudos relataram benefícios para a saúde metabólica após suplementação de *L. casei* Shirota. Triplot e col. relataram que 12 semanas de suplementação com o probiótico não conseguiu melhorar a resistência à insulina ou a função da célula β em participantes com síndrome metabólica. A discrepân-

cia entre as suas conclusões anteriores e o presente estudo pode estar relacionada ao recrutamento de uma população clínica em oposição a voluntários saudáveis. Com isso, é razoável sugerir que os *L. casei* Shirota poderiam ser usados mais eficazmente na prevenção, em vez de no tratamento de doença metabólica. Observou-se uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas em jejum TAG após sete dias de superalimentação, o que é consistente com os resultados de outro estudo recente. No entanto, a redução nas concentrações de TAG plasmático em jejum ocorre, mais provavelmente, devido às mudanças da composição de macronutrientes da dieta ao invés da quantidade de energia consumida. Foi demonstrado que a remoção de hidratos de carbono da dieta e a substituição com quantidade energética igual de gordura reduzem as concentrações de plasma de TAG, enquanto aumentando a quantidade de hidratos de carbono na dieta ocorre o efeito oposto e, na verdade, aumenta as concentrações plasmáticas do TAG em jejum. Este efeito foi denominado hipertriacilglicerolemia induzida por carboidratos. O estudo foi publicado pela primeira vez *online*, em 29 de janeiro de 2015, e depois no *British Journal of Nutrition* (volume 113, páginas 596 a 602).

Sem limitações para

ATLETAS PROFISSIONAIS E AMADORES 'EMPRESTAM' PERNAS E BRAÇOS PARA QUEM NÃO TEM MOVIMENTOS

Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável

O que parecia pouco provável e, em muitos casos, impossível, tem se tornado realidade para muitos portadores de deficiências físicas e motoras graças à ação de atletas profissionais e amadores. Mais que 'emprestar' pernas e braços, esses voluntários doam energia, parceria, saúde e alegria, dividindo as experiências, o gosto pelo esporte e a emoção de cruzar a linha de chegada ou de 'pegar' uma onda. Com isso, indivíduos que viviam uma rotina de limitações redescobrem a vida por meio do esporte, melhoram a autoestima, voltam a se socializar e integrar com outras pessoas e deixam de ser apenas meros expectadores.

Inspirado na história de superação do Team Hoyt, equipe norte-americana formada por Dick e Rick Hoyt – um pai e seu filho tetraplégico –, que há mais de 30 anos viajam pelo mundo competindo em provas de triathlon e corrida, o corredor Eduardo de Godoy, forma-

do em engenharia e gastronomia, criou há pouco mais de um ano o 'Pernas de Aluguel'. O projeto, sem fins lucrativos, permite que portadores de deficiência motora, por meio de ajuda voluntária, participem de corridas de rua. "Essa é uma experiência única e diferenciada, na qual o objetivo principal é a diversão, é sentir o vento pelo corpo e a emoção de atravessar a linha de chegada", afirma. O idealizador do projeto enfatiza que o tempo de prova é o que menos importa, porque os sorrisos, a vibração e a torcida em todo o percurso é o que, de fato, tornam essa experiência especial.

Após as dificuldades iniciais para viabilizar o projeto, como montagem de triciclos, cadastramento de voluntários e aceitação dos próprios portadores de deficiência, hoje, o 'Pernas de Aluguel' ajuda crianças e adolescentes assistidos pela Associação Beneficente Comunida-

Arquivo Pessoal



DANIELE POPPST SWERTS

de de Amor Rainha da Paz, de Santana de Parnaíba, em São Paulo, que atende cerca de 280 portadores de deficiência física e mental. "Hoje, contamos com dois triciclos adaptados, mas um terceiro já está a ca-



Foto: Eduardo Godoy

os esportes



Ricardo Soares

EDUARDO DE GODOY

minho, e dezenas de voluntários cadastrados. Como nem sempre todos estão disponíveis, quanto mais 'pernas' e 'braços', melhor", acentua Eduardo de Godoy. O voluntário não precisa ser atleta profissional, basta ter vontade, fôlego e preparo físico para concluir a prova. O projeto envolve média de cinco corredores por triciclo, que se revezam a cada quilômetro do percurso. O trabalho é feito em equipe: enquanto um voluntário empurra o triciclo, os demais abrem caminho.

Segundo Daniele Poppst Swerts, terapeuta ocupacional da Associação Beneficente Comunidade de Amor Rainha da Paz, o projeto aproxima crianças e adolescentes do mundo 'normal' e a sensação de liberdade, a integração e a socialização fazem com que esses indivíduos sintam-se parte efetiva da sociedade. "Obviamente, não há evolução no quadro clínico das nossas crianças, mas a alegria é visível, contagiante, com as vivências ampliadas e revigoradas. Participar da corrida melhora a autoestima, pois proporciona prazer e permite a eles fazerem algo além da rotina. É uma forma de redescobrir a vida de forma ampla, driblando as limitações", define.

III SURFE PARA TODOS

Da terra para o mar, braços remam e conduzem pelas ondas uma prancha adaptada, que leva a bordo um portador de deficiência física ou motora. Essa é a proposta da Surfoterapia, projeto idealizado por uma lenda viva do surf brasileiro, Octaviano *Taiu* Bueno, que possibilita a outras pessoas a emoção de deslizar sobre as ondas e superar limitações. Realizado no Guarujá, litoral sul de São Paulo, o objetivo do projeto é dividir a mesma emoção que *Taiu* sentiu ao voltar ao mar 20 anos depois de ter sofrido um acidente que o deixou tetraplégico, aos 29 anos de idade.

Após um longo período de lutas, aceitação e superações, em 2010, com a ajuda de amigos e familiares que criaram uma prancha adaptada, *Taiu* pôde voltar ao mar e se sentir mais vivo, confiante e realizado. "Voltar a surfar me transformou, pois devolveu o que eu mais amava: estar no mar. Essa oportunidade rompeu a barreira que me imobilizou e entristeceu por anos", afirma. Depois de algum tempo,

o ex-surfista decidiu que os benefícios proporcionados pelo surfe adaptado, como a emoção de estar no mar, a alegria de sentir-se livre e a melhora da autoestima, não deveriam ser exclusividade dele.

"Por que não dividir algo tão bom? Compartilhando a prancha, percebi o quanto é especial ver o sorriso no rosto das pessoas, ver a satisfação em fazer uma atividade que até então era impossível, ver a barreira das limitações sendo rompida. Essa é uma experiência libertadora, que faz bem para o corpo, mesmo sem os movimentos, e para a alma", assegura. Octaviano Bueno enfatiza que ter a oportunidade de praticar o esporte, com equipamentos de segurança e acompanhado por uma equipe de profissionais especializados, melhora a qualidade de vida do cadeirante, assim como dos voluntários que tornam a experiência possível. Por isso, recomenda a prática e convida outros cadeirantes, independentemente da idade, a dividirem a emoção proporcionada pela Surfoterapia.



Diana Bueno

Gigante pela própria

PANTANAL REÚNE DIFERENTES ESPÉCIES DE ANIMAIS, ATÉ MESMO AS AMEAÇADAS DE EXTINÇÃO

Ellessandra Asevedo

Com cerca de 200 mil km², o Pantanal é uma das maiores planícies alagáveis do planeta e possui uma vasta vida selvagem, com aproximadamente 650 espécies de aves, mais de 260 de peixes e 80 de mamíferos. Além de ser reconhecido pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) como Patrimônio da Humanidade, foi eleito recentemente como o quarto melhor destino para apreciação de vida selvagem no mundo, por meio de votação no *USA Today*, um dos principais portais de notícias dos Estados Unidos. Dois terços dessa magnitude ficam no Brasil e o restante na Bolívia e no Paraguai.

Entre as qualidades turísticas do Pantanal, o site norte-americano ressaltou o fato de a região ter a mais densa concentração de vida selvagem no mundo, incluindo 10 milhões de jacarés e animais como anta, capivara, lobo-guará e onça pintada, sendo alguns ameaçados



de extinção. Por ser uma área de transição entre o Cerrado e a Amazônia, o Pantanal é rico em biodiversidade e um dos principais destinos para o turismo contemplativo e a observação da vida selvagem, especialmente pela prática do ecoturismo e do turismo de aventura.

Um terço da porção brasileira está no Estado de Mato Grosso, região conheci-

da como Pantanal Norte, que abrange 10 municípios no sudoeste do Estado. As portas de entrada são os municípios de Cáceres, Barão de Melgaço e Poconé, onde se praticam principalmente atividades relacionadas à observação da flora e fauna, cavalgadas, passeios de barco, safári fotográfico e trilhas ecológicas. Entre os meses de novembro e maio ocor-



III GRANDES

O Pantanal é habitat de uma das maiores populações de ariranhas exclusivas da América do Sul e, segundo o projeto ambiental Bichos do Pantanal, os últimos registros científicos apontam que existe na região ao menos 10% da população total. A

natureza



Fotos: José Medeiros/SEDEC/MT

re o período de cheia, quando a chuva provoca o transbordamento dos rios e as águas cobrem trechos de estradas, pontes e extensas faixas de terra, formando gigantescos alagados que são locais perfeitos para os peixes. No período de seca, que ocorre entre os meses de junho e outubro, são as aves e os jacarés que tomam conta da região em busca de alimentos.

POPULAÇÕES DA VIDA SELVAGEM

espécie é considerada em perigo pela International Union for Conservation of Nature (IUCN) e vulnerável pela classificação do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). O local também abriga o maior felino das Américas, a onça pintada (*Panthera onca*), da família *Feliade*. A onça é uma das espécies emblemáticas da fauna brasileira e, no Pantanal, costuma habitar as margens do rio Paraguai, onde tornou-se um excelente nadador.

O Pantanal também se destaca por ser a verdadeira mo-

rada das aves e é considerado por ornitólogos o melhor lugar do mundo para observação. Já foram catalogadas na região cerca de 660 espécies e os turistas podem apreciar ninhais gigantes, com milhares de aves juntas, e contemplar voos sincronizados de araras-azuis, araras-vermelhas e tuiuiús. Muitas dessas espécies são raras ou endêmicas e usam os rios para reprodução. O Brasil também tem o maior número de espécies de água doce do mundo e grande parte vive no Pantanal, onde já foram catalogadas cerca de 325 espécies.



‘Garoto Curioso’

CAMPANHA PUBLICITÁRIA
REFORÇA OS BENEFÍCIOS DO
LEITE FERMENTADO YAKULT

Adenilde Bringel

No filme ‘Garoto Curioso’, um menino questiona a mãe sobre a importância de consumir o Leite Fermentado diariamente e pergunta por que é importante tomar Yakult todos os dias. A mãe lembra as informações recebidas da Yakult Lady (comerciante autô-

noma), que entrega os produtos em sua casa, e responde que o consumo diário do Leite Fermentado Yakult deixa toda a família mais saudável. Essa história é a base da nova campanha publicitária da Yakult do Brasil, que também reforça a importância do consumo diário do Leite Fermentado com os exclusivos *Lactobacillus casei* Shirota para a saúde de pessoas de todas as idades.

Na campanha publicitária, a Yakult também ressalta que comercializa o Yakult 40 – com 40 bilhões de probióticos *Lactobacillus casei* Shirota –, indicado para adultos, idosos e pessoas de vida

agitada. Além disso, o filme tem como objetivo destacar que as Yakult Ladies levam os produtos da empresa diariamente até a casa de milhões de consumidores ao redor do mundo. “É fundamental reforçar que as Yakult Ladies colaboram para transmitir as informações sobre o valor científico de nossos produtos”, ressalta o presidente da Yakult do Brasil, Eishin Shimada. Com investimento de R\$ 10 milhões em mídia, a ação foi desenvolvida pela Rái Advertising, empresa de publicidade e propaganda do Grupo Rái, e ficará no ar até o fim de abril.

LÍDER DE VENDAS PELA NONA VEZ CONSECUTIVA

Anualmente, a Associação Brasileira de Supermercados (ABRAS) realiza uma pesquisa em redes de varejo com cinco ou mais *check-outs*, que respondem a mais de 70% da receita do setor de supermercados no País. A partir do resultado do levantamento Marcas Líderes de Vendas, realizado pela consultoria Nielsen exclusivamente para a revista SUPERHIPER, a ABRAS premia os líderes

de vários segmentos. Na 16ª edição do prêmio Líderes de Vendas, a Yakult confirma a liderança no segmento nacional de vendas de Leite Fermentado. Esta é a nona vez consecutiva que a multinacional japonesa lidera a pesquisa, concorrendo com todas as marcas do setor.

O levantamento é baseado na venda consumada relativa a 52 semanas de consumo do ano anterior à premiação e

analisa sete cestas de consumo, compostas por 220 categorias de produtos de alto giro: alimentos, perecíveis, bebidas, bazar, eletroeletrônicos, higiene e beleza e limpeza doméstica, elencadas de acordo com as vendas por faturamento nas lojas de autosserviço. A pesquisa envolve todas as empresas cujas marcas são comercializadas nos supermercados auditados pela Nielsen (que equivalem a

Convenção anual

EMPRESA REÚNE 2 MIL
COMERCIANTES AUTÔNOMAS
RESPONSÁVEIS PELA VENDA
PORTA A PORTA NO PAÍS

De um total de mais de 5 mil Yakult Ladies que comercializam os produtos da Yakult de porta em porta, aproximadamente 2 mil estiveram reunidas, em janeiro, para comemorar as vendas dos produtos da marca no ano passado. Para incentivar essas comerciantes que revendem seus produtos em domicílio, a Yakult realiza anualmente

uma convenção com as que tiveram os melhores desempenhos no ano anterior.

Desde a fundação, em 1935, a Yakult mantém a filosofia da venda porta a porta criada pelo fundador, o médico Minoru Shirota, para oferecer os produtos ao maior número possível de pessoas. Na festa estavam presentes comerciantes autônomas de São Paulo, Minas Gerais, Brasília, Goiânia, Curitiba, Salvador, Recife e Maceió. O presidente da Yakult do Brasil, Eishin Shimada, destacou a importância da venda porta a porta para a empresa. “Queremos agradecer a confiança que as comerciantes autônomas depositam na Yakult e a colaboração delas em mostrar

o valor científico de nossos produtos aos seus clientes”, destaca.

Durante a convenção, 26 comerciantes autônomas receberam o prêmio Excelência, que deu direito a uma viagem com acompanhante para um resort em Cabo de Santo Agostinho, no Recife. Outras 350 receberam o prêmio Competência e viajaram com acompanhante para Angra dos Reis, no Rio de Janeiro; Caldas Novas, em Goiás; Gaspar, em Santa Catarina; e Aracaju, em Sergipe – de acordo com o Estado de atuação. O prêmio Esforço, que dá direito a eletrodomésticos, foi entregue a 1.624 contempladas. O encontro terminou com um show da dupla sertaneja João Neto e Frederico.



Divulgação

um universo de 70% do que é comercializado em valor), em suas respectivas categorias. A cerimônia de premiação ocorreu dia 26 de fevereiro na Câmara Americana de Comércio (Amcham), em São Paulo, e o certificado foi entregue ao gerente comercial Nelson Brancaglioni. No mundo, mais de 30 milhões de pessoas consomem Leite Fermentado Yakult diariamente. No Brasil, a fábrica de Lorena produz média de 2,1 milhões de frascos de leite fermentado por dia.



Denis Ribeiro

O GERENTE NELSON BRANCAGLIONI RECEBE CERTIFICADO DAS MÃOS DE MARIA DE FÁTIMA DE JESUS



Super Saudável

Os médicos que desejarem continuar recebendo a revista Super Saudável devem enviar a confirmação de todos os dados pessoais, CRM e especialidade para o e-mail cacy@yakult.com.br. Todas as edições estão disponíveis no site www.yakult.com.br.

Confirme já!!

OPINIÃO DOS LEITORES

“Recebo a revista Super Saudável há muito tempo e considero uma publicação gostosa de ler, com assuntos interessantes. Gostei muito da matéria sobre a síndrome do coração partido, da edição 65, que eu não conhecia. Também gostei da reportagem ‘Mente sã, corpo sadio’, e procuro praticar esses princípios na minha vida cotidiana. O que li nesta reportagem da revista é uma reflexão para a vida. Tenho 79 anos e meu projeto de vida é chegar aos 95.”

Dr. Toshio Takayanagi
São Paulo – SP.

“Sou médico geriatra e gostaria de ser incluído na mala direta de distribuição da revista Super Saudável, da Yakult.”

Dr. Nelson Rodrigues
Belo Horizonte – MG.

“Sou médico anestesiolista, recebo a revista Super Saudável há vários anos e gostaria de continuar a recebê-la em meu novo endereço, pois a publicação se tornou indispensável em nossa casa devido a seus artigos, que são um ótimo veículo de orientação na nutrição saudável.”

Dr. Valdir Klein Ernlund
Curitiba – PR.

“Sou médico homeopata e nutrólogo, e consumidor do Yakult há mais de quatro décadas. Gostaria de receber a revista Super Saudável e obter mais informações sobre o Yakult 40.”

Dr. Neuci da Cunha Gonçalves
Goiânia – GO.

“Li algumas reportagens da revista Super Saudável e achei maravilhosa. Me interessa muito pela vida natural, por coisas saudáveis, e estou

pensando em fazer faculdade de Nutrição.”

Paula Maria Mendes
Balneário Camboriú – SC.

“Faço acompanhamento na Clínica do Mastologista do Dr. Fabio Nogueira, porque passei por uma mastectomia em um hospital de Diadema e foi lá que conheci a revista Super Saudável. Achei muito interessante e pedi para que meus médicos também a recebam em seus consultórios”.

Delnilda Maria Garcia
Santo André – SP.

Gosto muito da revista Super Saudável, é excelente! Auxiliou bastante na minha vida e profissão quando atuava na área de Nutrição.”

Fernanda Milena do C. Vieira
Minas Gerais – MG.



CARTAS PARA A REDAÇÃO

A equipe da Super Saudável quer saber a sua opinião sobre a publicação, assim como receber sugestões e comentários. Escreva para rua Álvares de Azevedo, 210 – Cj 61 – Centro – Santo André – SP – CEP 09020-140, mande e-mail para adbringel@companhiadeimprensa.com.br ou envie fax para o número (11) 4432-4000.

Os interessados em obter telefones e endereços dos profissionais entrevistados devem entrar em contato pelo telefone 0800 13 12 60.