

Super Saudável

Publicação da Yakult do Brasil - Ano XIX - Nº 83 - julho a setembro/2019



AUTISMO

AS MUITAS DÚVIDAS QUE AINDA CERCAM O TRANSTORNO

**Influência da nutrição
e da microbiota nas
crianças com TEA**

**Banco de cordão
umbilical ajuda a
salvar prematuros**

**Estudo investiga
benefícios do LcS na
qualidade do sono**

Tonyu

Saúde Global em Harmonia

Yakult

FRUTAS + SOJA

0% colesterol
por ser um
alimento
de soja

PROTEÍNA
100%
VEGETAL

proteína
extraída
do de grão
soja

A perfeita combinação da proteína vegetal e o sabor de frutas.

Altamente nutritivo e refrescante,
a bebida ideal para sua saúde.

INSPIRA design



CARTA DO EDITOR

O aumento no número de casos de transtorno do espectro autista (TEA) no mundo vem preocupando e intrigando as autoridades de saúde e os cientistas que estudam o problema. Com prevalência crescente nos últimos anos, o grande desafio da Medicina é entender o mecanismo do autismo para prevenir, evitar ou tratar melhor o transtorno. Uma das linhas de investigação inclui as bactérias intestinais, que são diferenciadas em crianças com o transtorno e podem ser a chave para o entendimento do TEA. O tema é de tamanha importância que ganha um destaque especial nesta edição, com opiniões de especialistas do Brasil e do exterior. Outro assunto de relevância é o sangue do cordão umbilical, que pode ajudar a salvar a vida de recém-nascidos, especialmente os prematuros, por ser rico em células-tronco. Pesquisadores brasileiros também se destacam em estudos sobre o câncer e no desenvolvimento de pomada contra a picada da perigosa aranha-marrom. Além disso, vale a pena conhecer iniciativas que visam melhorar a autoestima de pessoas com câncer e relaxar um pouco com os encantos e as diferentes paisagens do Marrocos. Boa leitura!

Adenilde Bringel

EXPEDIENTE

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

Coordenação geral: Atsushi Nemoto

Produção editorial e visual: Companhia de Imprensa Divisão Publicações – Telefone (11) 4432-4000

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

Editoração eletrônica: Companhia de Imprensa

Designer gráfico: Silmara Falcão

Fotografia: Arquivo Yakult/Iltan Barbosa

Capa: Depositphotos/mariis

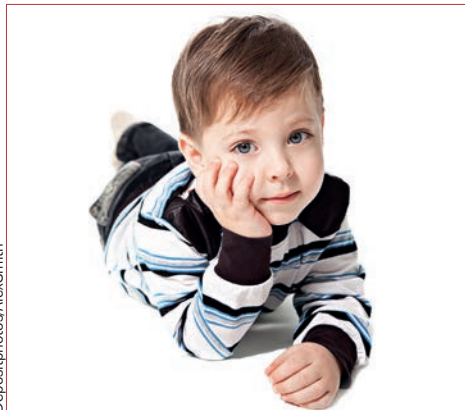
Impressão: Gráfica Plural Telefone (11) 4512-9572

Cartas e contatos: Yakult SA Indústria e Comércio Rua Porangaba, 170 – Bosque da Saúde – São Paulo CEP 04136-020 – Telefone 0800 131260 – www.yakult.com.br

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

DIREITOS RESERVADOS

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



Depositphotos/AlexSmith

4

CAPA

Pesquisadores querem desvendar as causas e os fatores de risco para entender o aumento no número de casos de transtorno do espectro autista, que já acomete 1 em cada 59 crianças segundo o CDC dos Estados Unidos

11 SAÚDE

Dos múltiplos fatores envolvidos com o autismo, especialistas reforçam a importância da nutrição e de acompanhar individualmente as crianças com TEA para diminuir os riscos associados

14 PROBIÓTICOS

Cientistas querem desvendar o verdadeiro papel das bactérias intestinais para o desenvolvimento ou o agravamento dos sintomas do transtorno do espectro autista

18 ENTREVISTA

A médica **Ângela Cristina Malheiros Luzo**, do Hemocentro da Unicamp, explica porque as células-tronco do cordão umbilical são importantes para transplantes e como podem ajudar na saúde de recém-nascidos prematuros



22 PESQUISA

Medicamento contra diabetes tem potencial no tratamento de câncer; pomada combate veneno da aranha-marrom

24 L. CASEI SHIROTA

Estudo com *Lactobacillus casei* Shirota nos distúrbios do sono gerados por estresse mostra resultados positivos

28 VIDA SAUDÁVEL

Iniciativas ajudam a resgatar a autoestima de pacientes e melhoram os efeitos do tratamento do câncer

30 DESTAQUE

Complexo Fabril da Yakult em Lorena acaba de completar 20 anos e passa por modernização dos equipamentos e otimização das instalações



Adenilde Bringel

32 TURISMO

O Marrocos convida o visitante a desfrutar das belezas do deserto, conhecer oásis indescritíveis e entrar na história ao passear pelas medinas

DESVENDANDO O AUTISMO

PESQUISADORES BUSCAM ENTENDER AS CAUSAS E OS FATORES DE RISCO PARA OBTER UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECISO E TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA O TEA

*Bruna Gonçalves
Especial para Super Saudável*

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que uma em cada 160 crianças tem transtorno do espectro autista (TEA), embora algumas pesquisas mostrem números significativamente mais elevados. Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) do governo dos Estados Unidos revelam que a prevalência é de 1 para cada 59 crianças (referente a dados de 2014, divulgados em 2018) – um aumento de 15% comparado ao indicador anterior de 1 para 68 (dados de 2012, divulgados em 2016). Já no Brasil, como não há dados epidemiológicos, considera-se que 1% da população tenha o transtorno, o que corresponde a aproximadamente 2 milhões de indivíduos. Mesmo com poucas estatísticas sobre a incidência do TEA e apesar de as pesquisas na área terem sido intensificadas nos últimos

10 anos, o desafio da medicina ainda é entender o mecanismo do autismo, as causas genéticas – que atingem cerca de 70% a 80% dos casos – e possíveis fatores ambientais que favoreçam a predisposição desse distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta principalmente a capacidade de interação social, a comunicação e o comportamento.

A mudança e a expansão dos critérios diagnósticos, o aprimoramento das informações e o aumento da conscientização sobre o TEA são algumas explicações possíveis por trás do aumento do número de casos registrados nos últimos anos. Na metade dos anos 1990, o transtorno passou a ser considerado um déficit na qualidade da interação social e da comunicação (que inclui movimentos repetitivos ou estereotipados), o que aumentou em muito a prevalência dos casos de autismo. “Mesmo com muitos desafios ainda pela frente, hoje existe um conhecimento maior do espectro por

REPROGRAMAÇÃO CELULAR EM MINICÉREBROS

Pioneiro em pesquisas que buscam desvendar qual é a base e os mecanismos biológicos do TEA, bem como para desenvolver medicamentos específicos e eficazes para o tratamento, o professor de Medicina Alysson Muotri, diretor do Programa de Células-tronco da University of California, em San Diego, Estados Unidos, recria em laboratório ‘minicérebros’ para a realização de estudos por meio da reprogramação celular. A técnica transforma células somáticas (da pele, da polpa do dente, do sangue) em células-tronco pluripotentes semelhantes à célula do embrião, que podem se transformar em qualquer célula do corpo, inclusive em neurônios funcionais. Essas células se auto-organizam em estruturas parecidas com o cérebro humano embrionário e evoluem com o tempo. Os ‘minicérebros’ não são vascularizados e, portanto, param de crescer quando atingem 0,5cm de diâmetro, mas podem ficar vivos por vários anos. “Meu laboratório criou protocolos para induzir essas células a se especializarem no sistema nervoso em quatro dimensões. Como mantêm a identidade genética do doador das células originais, podemos criar ‘minicérebros’ com autismo e neurotípicos e compará-los

parte da comunidade médica e da população em geral. Além disso, a paternidade em idade avançada pode influenciar em alterações genéticas. No entanto, há um aumento de aproximadamente 30% na prevalência que não pode ser explicado por nenhuma razão”, afirma o neuropediatra Carlos Gadia, diretor associado do Miami Children’s Hospital Dan Marino Center, nos Estados Unidos, professor assistente do Departamento de Neurologia da University of Miami e da Florida International University e docente do Departamento de Pediatria da Nova Southeastern University.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-americano afirma que o TEA é uma questão de saúde pública, por isso, é primordial que se determine estratégias para ajudar a identificar o problema precocemente e determinar os possíveis fatores de risco, assim como ampliar as possibilidades de tratamento de forma precoce. Mais do que isso, o órgão ressalta que é preciso ter iniciativas que atendam às necessidades comportamentais, educacionais, residenciais, ocupacionais e até mesmo trabalhistas – considerando as capacidades específicas – para a inclusão dessa população de forma a quebrar os paradigmas e o preconceito sobre o transtorno. O médico



Graziella Gadia

CARLOS GADIA

Carlos Gadia, que vive há 38 anos fora do País, ressalta que a pesquisa brasileira sobre o autismo é de alta qualidade apesar das dificuldades de recursos, e há excelentes profissionais. “Assim como ocorre em todo o mundo, a questão é que o número de especialistas capacitados não é suficiente para atender a demanda. Além disso, há centralização desses profissionais especializados em TEA nos grandes centros urbanos, o que dificulta o acesso da população que, muitas vezes, não consegue ter atendimento ou encontrar a especialidade no Sistema Único de Saúde (SUS)”, comenta.

Como ainda não há um marcador biológico e nem é possível identificar



Muotri lab/UC San Diego

ALYSSON MUOTRI

geneticamente as causas do autismo – já foram relacionados mais de 1.000 genes –, o diagnóstico é clínico e sujeito à subjetividade observacional do profissional frente aos sintomas do paciente. Em geral, o diagnóstico costuma ser fechado por volta dos 3 anos de idade, pois a variabilidade do desenvolvimento neurotípico da criança pode se confundir com os sintomas do TEA. No entanto, um estudo publicado na revista científica *JAMA Pediatrics*, em maio deste ano, revela que é possível fazer o diagnóstico a partir dos 14 meses. “Na realidade, hoje em dia existe uma série de estudos que sugerem que o diagnóstico pode ser até feito antes, a partir de sinais de alerta que

CRIADOS EM LABORATÓRIO

usando diversas ferramentas moleculares e celulares. Encontramos, por exemplo, alterações na dinâmica das redes nervosas causadas por uma diminuição da atividade sináptica (comunicação entre os neurônios). Surpreendentemente, essas alterações não são permanentes, mas podem ser reversíveis com tratamentos farmacológicos ou genéticos”, afirma.

No laboratório são feitas, ainda, mutações em diferentes genes relacionados ao autismo para que os cientistas observem o que ocorre com os ‘minicérebros’. Em muitos casos, conseguem observar alterações claras e, quando isso ocorre, o próximo passo é tentar descobrir drogas que façam a reversão do quadro. Também há áreas ou subtipos que estão mais avançados, em que se tem conhecimento de medicamentos que possam auxiliar os ‘minicérebros’ autistas e, para testá-los, já estão sendo realizados ensaios clínicos controlados. Nesses ensaios será possível identificar se os medicamentos são realmente eficientes e se teriam alguma toxicidade ou efeito colateral que não pode ser previsto nos modelos pré-clínicos. Um dos

mais recentes estudos em parceria com o laboratório na Califórnia – publicado na revista científica *Nature Translational Psychiatry*, em janeiro – mostra a relação entre um defeito genético e o autismo. “Quando há apenas uma cópia do gene *Setd5* ocorrem alterações nas conexões entre neurônios, levando a comportamentos típicos do autismo. O que se descobriu é que, quando a célula tem apenas uma cópia funcional desse gene, não é capaz de modular todos os outros durante o desenvolvimento”, ressalta. O pesquisador explica que existe uma causalidade entre mutações nesse gene e o comportamento autista. Entretanto, ainda não é possível saber como o *Setd5* altera neurônios e circuitos cerebrais para afetar o comportamento, mas, possivelmente, seja porque o gene é um regulador máster no sistema nervoso. O objetivo das pesquisas do biólogo é que, no futuro, existam tratamentos personalizados guiados pela informação genética. Atualmente, o sequenciamento genético tem custo muito alto, no entanto, a tendência é que seja barateado com o tempo e, em breve, seja obrigatório para todos os indivíduos com TEA.

aumentam, em muito, a possibilidade de a criança ser diagnosticada com autismo. A ideia é identificar esses sinais precocemente e começar com intervenções específicas antes que o diagnóstico seja feito, de forma que seria quase uma prevenção”, ressalta o neuropediatra. Entre os sinais estão a falta de resposta da criança ao ser chamada pelo nome, o estabelecimento de pouco ou nenhum contato visual com pais e familiares, a ausência de palavras aos 12 meses de idade, comportamentos repetitivos ou restritos e qualquer regressão, tanto de interação social como de comunicação. Essas crianças também podem apresentar uma série de comorbidades associadas, como problemas gastrointestinais, baixa resistência imunológica, convulsões e epilepsia, entre outros.

O médico Carlos Gadia acentua que os profissionais da saúde precisam entender que cada criança dentro do espectro é diferente, portanto, diagnosticar e tratar não é como um ‘livro de receitas’ em que recomendações podem ser aplicadas para todos. O TEA atinge mais meninos – quatro para cada menina – porque o cromossomo XX tem um efeito protetor contra o desencadeamento do autismo. Desde 2013, com o lançamento do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5, na sigla em inglês), o TEA ganhou nova nomenclatura para os níveis de severidade – antes eram leve, moderado e severo e passaram a ser definidos como 1, 2 e 3. No nível 1 estão crianças bastante funcionais; no nível 3 as crianças muito pouco funcionais, e o nível 2 engloba todas as outras que têm diferentes níveis de funcionalidade. O grande grupo do autismo é o nível 2 que, no passado, era chamado de moderado. “Frente a essa especificidade de cada caso o trabalho da equipe multidisciplinar é primordial, embora requeira uma coordenação para esse acompanhamento que garanta uma sintonia na comunicação entre todos os especialistas. Além disso, os pais precisam ser acolhidos, orientados e capacitados para que compreendam que a evolução e a qualidade de vida dos filhos também dependem do estímulo que é feito em casa”, ensina.

INFLAMAÇÃO EM CÉLULAS

Dentes de leite doados por famílias de crianças com e sem autismo estão ajudando os pesquisadores do projeto A Fada do Dente, do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (ICB-USP), a conhecer melhor os mecanismos biológicos envolvidos no TEA. Criada em 2008 em parceria com a University of California, em San Diego, a iniciativa já recebeu cerca de 1.000 doações que foram essenciais para a descoberta de que uma inflamação em células nervosas pode ser uma das causas do transtorno. Os cientistas chegaram a essa conclusão após identificarem uma relação inédita entre os neurônios e os astrócitos – responsáveis por sustentar e nutrir os neurônios, participar da barreira hematoencefálica e regular os neurotransmissores que fazem a comunicação química entre as células cerebrais. No estudo, as células do recheio dos dentes de leite foram usadas para reprogramação, produzindo células semelhantes às células embrionárias

que, depois, foram usadas para desenvolver neurônios e astrócitos *in vitro*, preservando a genética dos doadores.

A neurocientista Patrícia Beltrão Braga, coordenadora do projeto e docente do ICB-USP, conta que foi realizada uma série de combinações nas quais observou-se que os astrócitos gerados a partir de células de crianças com TEA tinham uma produção elevada de interleucina 6 (IL-6), acarretando em uma neuroinflamação e comprometendo as atividades do sistema nervoso. “Os astrócitos inflamados prejudicam o desenvolvimento dos neurônios, que apresentam menos ramificações e conexões com outras células tornando-se menos ativos, o que pode ajudar a explicar o comportamento autista. Quando os neurônios neurotípicos foram relacionados com astrócitos autistas suas ramificações diminuíram, mas, quando o neurônio autista era combinado com astrócito neurotípico, essas ramificações foram recuperadas”, relata.



NERVOSAS PODE SER UMA DAS CAUSAS

Os pesquisadores, então, utilizaram uma molécula para bloquear a ação do excesso de IL-6 e obtiveram resultado inesperado: a recuperação do funcionamento dos neurônios. “A dificuldade para que isso se transforme em tratamento específico para o autismo é que a molécula usada para bloquear essa ação é muito grande e, por isso, não consegue quebrar a barreira hematoencefálica para chegar ao cérebro do indivíduo com o transtorno. O desafio é encontrar uma maneira para que isso possa ser feito e, assim, transformar nosso experimento em uma pesquisa clínica”, enfatiza a docente. Outra linha de estudo do grupo é desvendar o que causa essa neuroinflamação. A cientista acredita que pode estar relacionada ao período gestacional, devido a algum insulto causado por um patógeno que induziu a uma alteração epigenética nas células do sistema nervoso do bebê, fazendo com que a interleucina 6 fosse produzida em excesso e ocasionasse esse perfil de neuroinflamação no nascimen-



PATRÍCIA BELTRÃO BRAGA

to. A pesquisa com os astrócitos foi realizada em parceria com o professor doutor Alysson Muotri, que tem uma explicação alternativa para o fenômeno. Segundo o biólogo, a inflamação seria causada por agentes intracelulares, sugerindo que certos tipos de autismo tenham um componente autoimune, o que possibilita uma nova janela terapêutica.

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Para identificar o TEA a partir de diferenças no funcionamento do cérebro, um grupo de pesquisa do Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) utilizou técnicas de inteligência artificial – *deep learning*. O objetivo é desenvolver algoritmo capaz de analisar neuroimagens e classificar estados mentais ou grupos clínicos a partir de diferenças no funcionamento do cérebro. Foram avaliadas cerca de 3,5 mil imagens do cérebro de 1.000 indivíduos (500 com TEA e 500 controles) de diferentes regiões dos Estados Unidos, armazenados no banco de dados do projeto Autism Imaging Data Exchange, cujo algoritmo identificou corretamente, com mais de 70% de acurácia, os indivíduos com trans-



AUGUSTO BUCHWEITZ

torno do espectro autista. Os resultados do estudo foram publicados na revista *NeuroImage: Clinical*, em 2018. O estudo mostra, como em pesquisas anteriores, que há uma menor sincronização entre o funcionamento de áreas anteriores e posteriores do cérebro no autismo – nos indivíduos do grupo controle essas áreas estão mais sincronizadas –, o que reflete uma diferença neurobiológica como consequência do TEA. “Foi essa diferença que mais ajudou a classificar se o cérebro era de um paciente com TEA ou não. Mas essa classificação ainda não tem valor clínico”, afirma o professor da Escola de Ciências da Saúde e pesquisador do Instituto do Cérebro, Augusto Buchweitz, que é um dos coordenadores do estudo. A pesquisa teve interesse puramente científico, porque o objetivo era entender quais foram os padrões de funcionamento que o algoritmo de inteligência artificial utilizou para diferenciar os dois grupos, quais são os mecanismos dessa rede e quais conexões não estão funcionando ou funcionam de forma diferente no cérebro da criança com TEA. Para o professor, essas informações ajudam a avançar no entendimento neurobiológico como consequência do autismo.



Depositphotos/olesiabikrei

Bruno Todeschini/ASCOM-PUCRS

TRATAMENTO BASEADO NA ANÁLISE DO

Atualmente, as medicações usadas no tratamento do autismo servem apenas para diminuir ou controlar uma série de características comportamentais ou comorbidades associadas ao transtorno, como epilepsia, déficit de atenção e ansiedade. O tratamento mais indicado é feito a partir de intervenções intensivas e precoces pautadas na Análise do Comportamento Aplicada (*Applied Behavior Analysis* – ABA), de acordo com recomendações desenvolvidas por meio de estudos científicos nos Estados Unidos, com cerca de 80% dos casos com boa ou excelente evolução. Isso quer dizer que essas pessoas suprem significativamente seus déficits e reduzem certos comportamentos característicos do transtorno. A ABA se caracteriza por

uma avaliação inicial minuciosa do comportamento da criança, que leva à identificação dos comportamentos que estão em déficit (em geral relacionados à interação social e à linguagem) e em excesso (comportamento estereotipado, interesse exageradamente restrito a certos temas ou objetos, apego excessivo a rotinas, comportamento autolesivo e agressivo). A intensidade da intervenção, principalmente no caso de terapias comportamentais, deve ser preferencialmente diária e com uma carga que varia de 10 a 40 horas semanais.

Mesmo com resultados significativos, a oferta pelo tratamento ainda é um desafio frente à demanda, principalmente no SUS. “O programa de ensino deve ser individualizado e delineado a partir de uma avaliação cuidadosa das habilidades e dificuldades da criança. Na Fundação Panda, o trabalho é feito no horário invertido da escola, todos os dias e com uma carga de 15 horas semanais.

Nessas três horas por dia, a criança vai ser colocada em situações que a ajudem a desenvolver as habilidades com questões relacionadas à linguagem, ao brincar e até mesmo à



Deposithphotos/romrodinka

O POSSÍVEL EFEITO DO USO DE CANNABINOIDES

Nos últimos anos, o uso medicinal de canabinoides – substâncias encontradas na *cannabis* que ativam receptores específicos no cérebro humano – tem sido regulamentado em países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Israel e Peru. Essa quebra de paradigmas vai ao encontro de pesquisas e estudos clínicos que têm identificado benefícios terapêuticos para o tratamento de diversos transtornos e doenças e, mais recentemente, para o autismo. Entre as comprovações estão estudos desenvolvidos na Universidade Ben Gurion e no Soroka Medical Center, em Israel. Em um estudo, pesquisadores acompanharam 188 menores de 18 anos tratados com canabinoides entre 2015 e 2017 – a maior parte do tratamento foi baseada no uso do óleo de *cannabis* contendo 30% de cana-

bidíol (CBD) e 1,5% de tetraidrocannabinol (THC). Após seis meses de uso, 82,4% dos pacientes relataram avanços significativos ou moderados em aspectos comportamentais como melhora do humor e níveis de ansiedade, na concentração e qualidade do sono, assim como maior facilidade para realizar tarefas do cotidiano. Antes da intervenção, apenas um terço dos participantes afirmou ter boa qualidade de vida e, após o tratamento, esse índice dobrou. Apesar dos resultados, o biólogo Alysson Muotri afirma que, por ser um estudo retrospectivo e sem análise quantitativa, não é possível provar que foi o CBD o agente causador da melhora de vida desses indivíduos. “O único ensaio clínico controlado e específico para o TEA usando CBD puro no mundo está sendo feito no nosso labora-

tório e os resultados saem em dois anos”, enfatiza o pesquisador.

No Brasil, um estudo observacional realizado pela Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal (AMA+ME) com 15 crianças e adolescentes com TEA demonstrou avanços significativos ao fazer uso de extrato rico em CBD como terapia complementar. Após nove meses de acompanhamento, 76,5% dos pais relataram melhora expressiva em relação ao déficit de atenção e concentração dos filhos; o comportamento repetitivo com estereotípia teve redução expressiva em 72% dos pacientes e 64% tiveram a suspensão da medicação neuropsiquiátrica. No Brasil, a prescrição dos medicamentos à base de *cannabis* foi liberada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) em outubro de

COMPORTAMENTO

rotina diária, como ir ao banheiro e lavar as mãos, que vão se tornando mais complexas de acordo com a evolução”, relata a coordenadora da Fundação Panda, Maria Carolina Martone, analista do comportamento e professora do curso de pós-graduação *lato sensu* Transtorno do Espectro Autista e Análise do Comportamento Aplicada (ABA) do Instituto LAHMEI (Laboratório de Aprendizagem Humana Multimídia Interativa e Ensino Informatizado) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

A intervenção é mais eficaz se for precoce, intensiva, duradoura e abrangente – incluindo a família, a escola e a equipe médica multidisciplinar. Por isso, a Fundação Panda oferece curso para capacitação de profissionais da saúde e educadores, assim como cursos de orientações para pais e cuidadores. “Quanto mais cedo os familiares e os profissionais observarem sinais, mesmo sem ter o diagnóstico fechado, mais precocemente será possível iniciar um programa de estimulação global da

criança para que tenha uma melhora e redução do risco de expansão desses sintomas. Além disso, o envolvimento dos familiares faz parte do processo, ao criarem um ambiente estimulador em casa que complemente todo o nosso trabalho”, orienta. Outra intervenção, que deve ser desenvolvida em conjunto com os demais profissionais da saúde, é o trabalho com fonoaudiólogo para o desenvolvimento da linguagem da criança.

POLÍTICA DE INCLUSÃO

No Brasil, foi criada a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista por meio da Lei Federal nº 12.764/2012, estabelecendo que crianças com diagnóstico comprovado tenham direito a todas as políticas de inclusão. A legislação garante que crianças com autismo possam frequentar escolas regulares e, se necessário, solicitar acompanhamento individual. No entanto, para os especialistas ainda há uma grande distância entre o papel e a realidade vivenciada



Divulgação

pelas famílias e pelos indivíduos com TEA. “Temos uma lei que ampara, mas as conquistas ainda estão sendo adquiridas. Ainda há muito a melhorar e reivindicar no País em termos gerais mas, por outro lado, existem associações e movimentos de familiares cada vez mais consolidados, que têm lutado cada vez mais pelos direitos e pelo respeito da sociedade de modo geral”, ressalta a professora Maria Carolina Martone.

2014 e, atualmente, aproximadamente 4,2 mil pacientes possuem autorização concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para importar remédios de alto custo que utilizam a planta na composição para uso terapêutico de diversas enfermidades.

“Os resultados são promissores, o que mostra que os canabinoides têm potencial de modular a ativação dos neurônios e diminuir a resposta inflamatória no sistema nervoso central, proporcionando um ganho de qualidade de vida. No entanto, ainda precisamos vencer o preconceito e as barreiras de regulamentação do Brasil para que as famílias consigam, assim como em outros países, ter acesso a esses tratamentos”, enfatiza o cirurgião oncológico e presidente da AMA+ME, Leandro Ramires, um dos autores do estudo. Pai de um



LEANDRO RAMIRES

menino de 11 anos com TEA, o médico começou a fazer uso do extrato da *cannabis* com acompanhamento do neuropediatra e seu



RENATO MALCHER

filho deixou de tomar cinco medicamentos: quatro anticonvulsivantes e um antipsicótico.

Os canabinoides oferecem eficácia

Fotos: Divulgação

VACINA NÃO APRESENTA RISCO

Estudo realizado por pesquisadores da Universidade de Copenhague, na Dinamarca, cruzou registros de vacinação de 657.461 crianças e chegou à mesma conclusão de evidências científicas publicadas anteriormente: a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR ou tríplice viral) não aumenta o risco para o autismo, não desencadeia o transtorno em crianças com fatores de risco e nem está associada ao agrupamento de casos de TEA após vacinação. A pesquisa publicada no *Annals of Internal Medicine*, em abril, examinou dados de crianças nascidas de 1999 a 2010 (acompanhadas até 2013) e comparou o número de diagnosticados entre as crianças vacinadas e as não imunizadas, não encontrando diferença.

O trabalho desmistifica a associação entre imunização e TEA, que ganhou força em 1998 depois de um estudo com 12 crianças mostrar vínculo entre a tríplice viral e o autismo. Após ser publicado, descobriu-se que o autor havia falsificado os resultados e que o estudo não tinha comprovação científica de fato. Mesmo

assim, o assunto continuou a ser sustentado por ativistas do movimento antivacinas, embora a comunidade científica já tenha publicado, desde então, diversos estudos com milhares de crianças reforçando que não há nenhuma relação. Esse tipo de movimento começou nos Estados Unidos há 10 anos e, no Brasil, tem se intensificado nos últimos dois anos, principalmente com a disseminação de informações na internet. Com isso, doenças até então erradicadas têm voltado a ser diagnosticadas, como o sarampo, porque os pais têm medo de imunizar os filhos.

“O que preocupa ainda mais é que há crianças que não podem ser vacinadas por vários motivos e dependem exclusivamente de uma barreira, que é feita com a imunização das demais para se protegerem contra diversas doenças. Esse cenário reforça que as *fake news* e o que é compartilhado nas redes sociais, com a rápida velocidade da informação, têm sido vistos como verdade pela população, enquanto que o canal de conhecimento é o profissional da saúde”, ressalta a professora associada do De-



DANIELA SANTORO ROSA

partamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Daniela Santoro Rosa, que é membro da Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI). Como forma de combater informações equivocadas, a SBI prepara um curso on-line de Imunologia cujo tópico central é a imunização. A ideia é esclarecer mitos e verdades e conscientizar os profissionais da saúde sobre a importância da orientação adequada e do compartilhamento do conhecimento durante as consultas.



terapêutica para o ser humano devido à semelhança com substâncias produzidas pelo próprio organismo – chamadas endocanabinoides – que ativam receptores específicos no cérebro, mantendo a ordem e o funcionamento correto do corpo ao impedir o excesso de atividade neuronal e proteger os neurônios contra danos causados por inflamação ou isquemia. Hoje, já se sabe que pessoas com TEA têm uma produção baixa de canabinoides e que isso pode explicar vários dos sintomas, como hiperatividade, hipersensibilidade, dificuldade de coordenação motora, ansiedade e excesso de reação emocional. “O potencial terapêutico dos canabinoides diminui os sintomas, em uma função palia-

tiva, e restabelece condições orgânicas para o sistema funcionar, diminuindo o excesso de atividade neuronal. Com isso, pode tornar-se um tratamento que leve à estabilidade dos sintomas do transtorno, permitindo aos pacientes melhorar a comunicação e interação social e absorver melhor os benefícios dos tratamentos terapêuticos e educacionais, por exemplo”, reforça o neurocientista Renato Malcher, professor da Universidade de Brasília (UnB), pesquisador do uso terapêutico de *cannabis* há mais de 10 anos e um dos autores do estudo da AMA+ME.

PRINCÍPIOS ATIVOS

O canabidiol, que não é psicoativo, eleva os canabinoides endógenos produzidos pelo organismo e reduz o excesso de ativação dos

neurônios, evitando, por exemplo, convulsões e ansiedade. Já o tetrahidrocanabinol é usado para combater dor, enjoos e crises de epilepsia, no entanto, dependendo da quantidade, a substância pode causar o efeito da psicose tóxica. De maneira geral, o canabidiol e o THC sozinhos ou combinados são versáteis e úteis para vários tipos de aplicação. “Existe uma tendência inevitável, do ponto de vista científico, de que nos próximos anos existam comprovações muito mais contundentes da eficácia do uso de canabinoides para o TEA. Isso deverá alavancar a consciência da sociedade e os próprios familiares vão cobrar um posicionamento dos médicos, que terão de se informar e, quem sabe, se interessarem em participar do processo científico de forma que o Brasil avance”, ressalta o neurocientista. ♦



A NUTRIÇÃO NO AUTISMO

ESTUDOS MOSTRAM A IMPORTÂNCIA DOS NUTRIENTES E REFORÇAM O PAPEL DO ACOMPANHAMENTO INDIVIDUAL NA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA

*Bruna Gonçalves
Especial para Super Saudável*

Nos últimos anos, os estudos científicos relacionados ao transtorno do espectro autista e a nutrição têm crescido mundialmente para retificar a ideia de que o TEA não se caracteriza apenas por uma desordem neurológica, mas que existem múltiplos aspectos envolvidos na etiologia desse transtorno e um deles é a nutrição. Algumas evidências mostram que os desequilíbrios do metabolismo do ácido fólico e outras deficiências nutricionais – como vitamina D, vitaminas do complexo B e ferro – durante a gestação podem ser considerados fatores de risco para o TEA. A formação do sistema nervoso central começa a partir da terceira semana de gestação, por isso, o acompanhamento profissional deve ocorrer antes de a mulher engravidar, uma vez que a descoberta da gravidez, às vezes, acontece após esse período de desenvolvimento. As crianças com autismo costumam apresentar, em cerca de 80% dos casos, características comportamentais frequentes envolvendo a alimentação, como aversão, seletividade e recusa ao provar novos alimentos, além de preferência por cores, texturas, formatos

ou até algumas estereotipias. Normalmente, a seletividade já é consequência de desequilíbrios nutricionais anteriores. Isso pode ocasionar limitações de nutrientes e, em longo prazo, dependendo do nível dessas características, acarretar problemas crônicos de déficit de crescimento e de desenvolvimento físico e cognitivo.

Com isso, cada vez mais o profissional de nutrição tem ganhado espaço de extrema importância dentro das equipes multiprofissionais na fase gestacional e na infância, assim como no apoio junto às famílias de crianças com TEA, para mostrar a relevância da avaliação nutricional dentro da rotina clínica de cada indivíduo. “Muitas crianças fazem uso de medicamentos que comprovadamente influenciam nos hormônios relacionados com o centro de saciedade e da fome, interferindo no consumo alimentar. Sendo assim, o ideal é que tanto a tomada de decisão quanto o acompanhamento sejam feitos em conjunto pelos profissionais”, ressalta a nutricionista especialista em Nutrição Pediátrica Kamila Castro Grokoski, pesquisadora assistente no Instituto Neurocentre Magendie da França e integrante do grupo Physiopathologie de la plasticité neuronale. Nos últimos nove anos, a especialista tem se dedicado às pesquisas clínicas



e experimentais com foco em TEA e aos aspectos nutricionais, como comportamento alimentar e composição corporal.

No estudo caso-controle publicado no *International Journal of Developmental Neuroscience*, em 2016, a pesquisadora avaliou o comportamento e o consumo alimentar de 49 crianças e adolescentes do sexo masculino, de 4 a 16 anos, diagnosticados com TEA e atendidos no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Observou-se que o grupo de pacientes com TEA consumia, em média, mais calorias do que o grupo controle, além de

ter um repertório alimentar limitado e uma alta prevalência de ingestão inadequada de algumas vitaminas e minerais. As crianças com TEA e sobrepeso ou obesidade também apresentavam mais problemas alimentares



KAMILA CASTRO GROKOSKI

Divulgação

em relação àquelas com peso adequado. Esses fatores podem estar relacionados a uma monotonia da variedade de alimentos, preferências por alimentos ricos em amido, salgadinhos e uma baixa frequência de consumo de frutas e vegetais. “Esse trabalho endossou a ausência e a importância do uso de uma ferramenta específica de avaliação dos problemas alimentares de pacientes com autismo no Brasil”, revela a nutricionista. Frente a esse cenário, a pesquisadora recebeu a autorização para a tradução e validação do questionário americano Autism Mealtime Behavior Inventory (BAMBI), publicado em abril no *Journal of Autism and Developmental Disorders*. O Breve Registro de Comportamento Alimentar de Pacientes com TEA (BRCA-TEA) auxilia a equipe médica nas tomadas de decisões, ajuda nas intervenções com os pais sobre os problemas alimentares e possíveis consequências, bem como avalia a evolução do próprio paciente.



GIULIANA MARQUES BARBOSA

Fábio Carvalho

Atualmente, existe um debate entre os profissionais sobre a retirada de determinados alimentos ou a adoção de dietas restritivas, entre as quais o corte de glúten, açúcar ou leites e derivados, assim como o uso de probióticos e suplementos no dia a dia das crianças com TEA. A nutricionista Kamila Castro Grokoski enfatiza que não existem dietas que tratem ou curem o TEA, nem evidências científicas que comprovem a eficácia da retirada de determinados alimentos, mas sim orientações nutricionais que são definidas e delineadas de acordo com a individualidade da criança. A especialista reforça, ainda, que o mais importante é estabelecer uma rotina de alimentação saudável e organizada, com a criança envolvida no ambiente do preparo da alimentação sempre que possível, pois, ao saber previamente o que será oferecido e fazer parte dessa escolha, poderá compreender que existem os momentos e os alimentos certos para cada refeição. “É um trabalho gradual de

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A nutricionista Kamila Castro Grokoski também foi responsável pelo primeiro trabalho de avaliação da composição corporal de crianças com TEA por meio da bioimpedância elétrica. Publicado na revista *Nutrición Hospitalaria* em 2017, o estudo foi feito na Unidade de Neuropediatria e no Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN) do HCPA/UFRGS com 63 crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade. O resultado mostrou um percentual de sobrepeso e obesidade superior ao percentual em crianças com desenvolvimento típico, o que pode estar relacionado, por exemplo, com uma menor frequência da prática de atividade física, além da hipótese de que indivíduos com TEA tenham preferência por alimentos palatáveis com alto teor de carboidratos. Em outro trabalho publicado no *bioRxiv*, em abril deste ano, a pesquisadora fez uma correlação entre os hormônios leptina e adiponec-

aprendizado e aceitação em que a criança vai aprender a ser mais flexível, dentro do grau de severidade do TEA e de acordo com suas possibilidades de experimentar novos alimentos no dia a dia”, orienta.

Pesquisa realizada pela nutricionista clínica Giuliana Marques Barbosa, do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, apontou que grande parte das crianças com autismo é submetida a restrições alimentares, mesmo sem acompanhamento nutricional e, quando acompanhadas por profissional, em 40% dos casos é apenas pelo médico. O estudo foi feito com 25 crianças do projeto de musicoterapia ‘Uma Sinfonia Diferente’, do Distrito Federal, com aplicação de um questionário elaborado especificamente para os pais. Dentre os resultados, 17 crianças eram submetidas a algum tipo de restrição alimentar – sendo 48% com dieta sem glúten, 36% sem açúcar e 32% sem leite e derivados. “Os pais estão em uma busca constante por estratégias que resultem em algum tipo de melhora no desenvolvimento de seus filhos, porém, a maioria não recorre ao acompanhamento nutricional. Isso é bem preocupante porque, com acesso fácil às informações na internet e sem o auxílio de um profissional de Nutrição, a exclusão de alimentos pode acarretar falsas esperanças na melhora dos sintomas e provocar deficiências nutricionais e problemas crônicos que influenciam o desenvolvimento da criança de maneira geral”, alerta.

Alguns estudos também apontam que os pacientes com TEA têm mais problemas gastrointestinais e apresentam deficiências na produção de enzimas que participam da metabolização do glúten e da caseína, causando desequilíbrio na microbiota intestinal. A nutricionista Kamila Castro Grokoski lembra que existe uma alta prevalência de doença celíaca em pacientes com autismo, mas ainda não há uma confirmação científica sobre essa relação. “Além disso, o diagnóstico da doença celíaca não é fácil e, muitas vezes, é tardio para esses pacientes, por isso ocorre uma associação da retirada de alimentos com glúten e a melhora dos sintomas. No entanto, o que sabemos é que algo ocorre no eixo cérebro-intestino, existindo a possibilidade de haver uma falha metabólica. Inclusive, o tema tem sido muito estudado com várias publicações a respeito dessa relação”, explica *(leia mais na página 14)*.

tina com a composição corporal e o perfil lipídico de crianças com autismo. Entre os resultados, notou-se que os participantes com TEA apresentaram níveis mais elevados de leptina, sem alterações nos níveis de adiponectina em comparação com crianças do grupo controle. Isso sustenta o papel da leptina como biomarcador de adiposidade em crianças com autismo. “Essa alteração hormonal está vinculada ao centro da saciedade e da fome, podendo ter uma relação do aumento do consumo alimentar e a diminuição do gasto energético”, relata.

LIVRO ABORDA IMPORTÂNCIA DE FUNDAMENTOS NUTRICIONAIS

Do ponto de vista nutricional, o autismo é um transtorno sistêmico com comprometimento também no sistema nervoso central. Esses sintomas têm como causa de desequilíbrios nutricionais, processos inflamatórios, distúrbios gastrointestinais e alergias alimentares, entre outros fatores que podem provocar alterações funcionais em diversos órgãos



DENISE MADI CARREIRO

e sistemas do organismo. No livro ‘Abordagem nutricional na prevenção e no tratamento do autismo’ (Editor-autor, 512 págs, 2018), a nutricionista Denise Madi Carreiro, docente do curso de Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional do Centro Valéria Paschoal/Universidade Cruzeiro do Sul (Unicsul) e autora de 13 livros sobre nutrição clínica e comportamento alimentar, mostra a importância de resgatar fundamentos de origem nutricional para prevenir e reverter alguns dos sintomas do transtorno, quando esses são de origem nutricional.

Por ser um tema polêmico que divide opiniões na área da saúde, a nutricionista se baseou em uma série de estudos científicos nacionais e internacionais para a elaboração do livro, no qual apresenta o transtorno como um problema multifatorial, cuja origem pode começar no processo gestacional e no processo contínuo de formação e desenvolvimento do bebê nos seus primeiros anos de vida. Quanto às restrições e inclusões alimentares, orientações e suplementações nutricionais, a profissional ressalta que é preciso avaliar de maneira individual o histórico da criança para que se consiga ampliar a diversidade do cardápio e, assim, equilibrar o organismo, recuperar a microbiota saudável e obter gradativamente melhora dos sintomas e da qualidade de vida.

“Há estudos consolidados sobre quais alimentos têm mais relação com o processo inflamatório do sistema nervoso central e o consenso maior está relacionado ao glúten, à soja e à proteína do leite de vaca. Há determinados alimentos que são mais difíceis de digerir em um organismo que tem dificuldade de digestão. Proteína mal digerida, por exemplo, é uma das causas da inflamação do organismo e pode servir de alimento para bactérias e fungos que produzem toxinas que agem diretamente no sistema nervoso central”, assinala a nutricionista Denise Madi Carreiro, que passou a estudar o tema após observar o aumento do número de pacientes com autismo no consultório ao longo dos mais de 25 anos de atendimentos. ♦

O PAPEL DA MICROBIOTA NOS

CIENTISTAS TENTAM DECIFRAR ATÉ QUE PONTO A COMPOSIÇÃO DAS BACTÉRIAS INTESTINAIS INTERFERE NO DESENVOLVIMENTO OU AGRAVAMENTO DO TRANSTORNO

Adenilde Bringel

O eixo cérebro-intestino-microbiota tem sido amplamente investigado em várias partes do mundo e estudos sugerem que a estreita relação entre esses órgãos e sistemas pode ser a resposta para o desenvolvimento de distúrbios cerebrais diversos, incluindo o transtorno do espectro autista. Descobertas científicas recentes têm indicado que anormalidades na composição da microbiota intestinal podem estar potencialmente envolvidas com o desenvolvimento ou agravamento de sintomas do TEA, em razão de seu papel na modulação do sistema imunológico e da microbiota intestinal. Também já foi demonstrado, por diferentes estudos, que esses indivíduos têm uma população de bactérias patogênicas na microbiota intestinal em quantidade muito superior ao esperado, o que gera uma disbiose e, consequentemente, um desequilíbrio imunorregulatório. Crianças com TEA têm 3,5 vezes mais problemas intestinais que as neurotípicas – segunda principal comorbidade do transtorno (a primeira é a epilepsia) – e reportam frequentemente dor abdominal, constipação, diarreia crônica, refluxo, quadros de colite e outras disfunções do trato gastrointestinal que pioram significativamente o comportamento e a qualidade de vida.

Ainda não está claramente estabeleci-

do pela ciência de que maneira os fatores gastrointestinais estão relacionados com o TEA. No entanto, muitas crianças com o transtorno têm uma história de exposição prévia a antibióticos ou hospitalização, sintomas gastrointestinais frequentes, ânsias alimentares anormais e populações bacterianas intestinais únicas, que podem estar relacionadas com a gravidade variável dos sintomas. Outro fator considerado importante é a forma do parto, sendo o natural mais recomendável pelo fato de a criança receber, no momento do nascimento, uma alta carga bacteriana benéfica da mãe na passagem pelo canal vaginal. “O Brasil certamente tem um alto risco de autismo e distúrbios relacionados devido às altas quantidades de cesarianas eletivas, ao alto uso de antibióticos em medicina e agricultura, ao aumento do consumo de alimentos processados e industrializados e às populações genéticas em risco, com alta prevalência de polimorfismos orgânicos da acidemia (elevação de acidez no sangue), além da migração, condições que levam à alteração da imunidade, do metabolismo e do desenvolvimento cerebral por alteração do microbioma”, alerta o professor doutor Derrick MacFabe, diretor do American College of Nutrition e do Kilee Patchell-Evans Autism Research Group (KPEARG), um dos maiores centros de pesquisa em TEA do mundo, fun-

dado na University of Western Ontario, no Canadá, e cujo trabalho está listado entre as 50 principais descobertas científicas do Canadá pelo Conselho de Pesquisa em Ciências Naturais e Engenharia do país.

As pesquisas relacionando a microbiota e o TEA ganharam destaque a partir do ano 2000, quando o grupo do professor doutor Sidney Feingold, da Infections Disease Sections, Veterans Affairs Medical Center, na Califórnia, Estados Unidos, descobriu que populações anormais de bactérias intestinais, especialmente certas espécies de *Clostridium difficile* – principalmente *C. perfringens*, que são patogênicos e produtores de toxinas – eram encontradas em grande quantidade nas amostras fecais de crianças com TEA em comparação aos controles. Na época, os cientistas identificaram 25 espécies diferentes de *Clostridium* nas amostras de crianças com autismo. Nos espécimes gástricos e duodenais, o achado mais surpreendente do estudo ‘Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism’ foi a ausência total de anaeróbios não formadores de esporos e bactérias microaerófilas nos controles, e um número significativo dessas bactérias nas crianças com TEA. Ao demonstrar essas alterações na microbiota intestinal de crianças com TEA de início tardio, o experimento desencadeou uma série de pes-



SINTOMAS DO TEA

quisas que tentam entender o real papel da microbiota na natureza do distúrbio.

Nos estudos desenvolvidos pelo grupo da professora doutora Katia Sivieri, do Departamento de Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – campus Araraquara, alguns desses achados foram confirmados. Os cientistas avaliaram a microbiota de crianças com TEA e neurotípicas e perceberam que o grupo com TEA tinha maior concentração de *Desulfovibrio* – considerada um importante marcador da microbiota – e de *Clostridium*, inclusive *C. perfringens*, além de uma menor concentração de *Bifidobacterium* e uma concentração intermediária de *Lactobacillus*, que foi usado como marcador no ensaio. “Fizemos um experimento *in vitro* utilizando o simulador Shime® com diferentes misturas, e a mais significativa foi a que envolveu *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri* e Vivinal® GOS, que é um galactooligossacarídeo. Depois de 24 horas em fermentação houve uma mudança nessa microbiota com expressiva presença de *Bifidobacterium* e quantidade aumentada de *Lactobacillus*”, detalha.

A partir desse resultado, o grupo realizou um experimento de longa duração em que o reator foi alimentado com essa mistura durante duas semanas. O mesmo comportamento foi observado, com aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, diminuição de *Clostridium perfringens* e de *Desulfovibrio*, além de aumento de ácido butírico que, nas crianças com



DERRICK MACFABE

autismo, quase não é encontrado. “Dependendo da microbiota, não conseguimos dosar ácido butírico nessas crianças devido à quantidade ser tão pequena. E esse é um metabólito muito importante. Também identificamos aumento de ácido acético e diminuição de ácido propiônico, que geralmente está aumentado nas crianças com autismo”, descreve.

A pesquisadora lembra que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) – principalmente acetato, butirato e propionato, produzidos a partir da fermentação de fibras no intestino – têm papéis diferenciados para a saúde do organismo. Quando os AGCC são absorvidos, melhoram a captação de água e sais, e são usados como fonte de energia pelo hospedeiro. O ácido butírico é a principal fonte de energia das células epiteliais que revestem o cólon e pode influenciar no crescimento e na diferenciação celular. Outro fator importante



KATIA SIVIERI

é que a produção desses metabólitos pelas bactérias altera o trânsito intestinal e, quando esse tempo do trânsito é prolongado, geralmente ocorre constipação ou algum outro distúrbio gastrointestinal, aumento da permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, alteração na produção desses metabólitos microbianos.

Os estudos com AGCC e transtorno do espectro autista têm sido um dos focos do grupo multidisciplinar internacional de pesquisa do KPEARQ, que pretende entender como os produtos metabólitos do microbioma intestinal controlam a função cerebral e o comportamento no TEA, e de que maneira as condições neuropsiquiátricas estão relacionadas, como transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade, transtornos alimentares e de aprendizagem. “Estamos particularmente interessados em entender se os metabólitos de ácidos graxos de cadeia curta presentes na dieta e produzidos

Fotos: Divulgação

Montagem a partir da imagem Depositphotos/mikrostoker

por bactérias intestinais oportunistas, após a fermentação dos carboidratos da dieta, podem ser gatilhos ambientais, particularmente o ácido propiônico. Queremos compreender seu papel no autismo e no desenvolvimento de novos biomarcadores clínicos e terapias para prevenir, identificar, rastrear e tratar o distúrbio”, afirma o professor. Os AGCC representam um grupo de compostos derivados do microbioma hospedeiro que estão plausivelmente ligados ao TEA e podem induzir efeitos generalizados no intestino, no cérebro e no comportamento.

No artigo de revisão ‘Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria and mind: implications in autism spectrum disorders’, o pesquisador relata que o ácido propiônico, um importante AGCC produzido por bactérias gastrointestinais associadas ao TEA e um conservante alimentar comum, pode produzir mudanças comportamentais, eletrogênicas, neuro-inflamatórias, metabólicas e epigenéticas reversíveis que se assemelham às encontradas no autismo quando essas cepas são administradas em estudos com roedores. No experimento, a administração intraventricular de ácido propiônico em ratos induziu movimentos motores anormais, interesses repetitivos, alterações eletrográficas, déficits cognitivos, perseveração e interações sociais prejudicadas. “O tecido cerebral de ratos que

receberam ácido propiônico mostra um número de alterações neuroquímicas ligadas ao TEA, incluindo neuroinflamação inata, aumento do estresse oxidativo, depleção de glutatona e perfis alterados de fosfolípido/acilcarnitina. Essas alterações contribuem direta ou indiretamente para a disfunção mitocondrial adquirida via comprometimento de vias dependentes de carnitina e glutatona, consistente com os achados em pacientes”, descreve. O cientista lembra que a glutatona é baixa no autismo, e medicamentos comuns, como o acetaminofen, administrado comumente em crianças com TEA, em longo prazo pode prejudicar ainda mais esse sistema levando a um aumento do estresse oxidativo e a problemas metabólicos.

Antibióticos comuns podem prejudicar os processos dependentes de carnitina, alterando a microbiota intestinal e, conseqüentemente, favorecendo as bactérias produtoras de ácido propiônico e inibindo o transporte de carnitina através do intestino. Segundo o professor, o ácido propiônico também produz efeitos bioativos nos sistemas de neurotransmissores, na acidificação intracelular e liberação de cálcio, no metabolismo dos ácidos graxos, na função imunológica e na alteração da expressão gênica. “Esses achados são consistentes com os sintomas e mecanismos subjacentes propostos no TEA. Coletivamente, oferecem suporte adicional para que fatores derivados do intestino,

como os AGCC bacterianos ou entéricos produzidos por bactericidas, possam ser agentes ambientais plausíveis que podem desencadear o TEA ou comportamentos relacionados ao transtorno, por isso, merecem maior exploração em ciência básica e medicina clínica”, acentua.

Outro estudo do KPEARQ investiga o butirato, um ácido graxo de cadeia curta derivado principalmente do microbioma entérico que modula positivamente a função mitocondrial – incluindo aumento da fosforilação oxidativa e da beta-oxidação – e tem sido proposto como um neuroprotetor. Assim como outros AGCC, o butirato foi associado com o TEA por ser uma condição relacionada à disfunção mitocondrial. No entanto, futuros estudos clínicos em humanos são necessários para ajudar a definir as implicações práticas desses achados fisiológicos. “No autismo vemos muitas situações estranhas, como diferentes bactérias na microbiota, inflamação do cérebro, mudanças nos lipídios e diferenças nas mitocôndrias. E o que queremos saber é como podemos ligar todas essas alterações para entender melhor o transtorno”, enfatiza. O pesquisador ressalta que nem todos os AGCC são iguais e, portanto, seus efeitos podem variar em diferentes tipos e doses, dieta, composição do microbioma, herança e alterações adquiridas na função imune e mitocondrial, incluindo aquelas encontradas em pessoas com TEA.

OUTRAS COMPROVAÇÕES

Muitos outros estudos têm conseguido demonstrar alterações microbianas em crianças com TEA. Um deles foi apresentado em 2013 por pesquisadores da Universidade Estadual do Arizona, Estados Unidos, que mediram os níveis de vários subprodutos microbianos nas fezes de crianças com autismo e controle e encontraram diferenças significativas entre os dois grupos. No mesmo ano, cientistas italianos relataram que, em comparação com crianças saudáveis, as que tinham TEA apresentavam níveis alterados de várias espécies bacterianas intestinais, com menor quantidade do gênero *Bifidobacterium*, reconhecidamente um dos mais importantes para a saúde do intestino. Um experimento publicado em 2017 sugeriu que o uso de transplante fecal em crianças com autismo poderia aliviar os problemas digestivos e os distúrbios sociais.

Pesquisadores da Shanghai Mental Health Center, na China, publicaram uma revisão sistemática na *Shanghai Archives of Psychiatry* (2013 – nº6) sobre as características da microbiota intestinal de crianças com autismo. Dos 15 estudos transversais analisados, 11 reportaram diferenças significativas na prevalência de bactérias gastrointestinais entre as crianças com TEA e as do grupo controle, com destaque para os filos *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Proteobacteria*. Em 2018, cientistas do Peking University First Hospital, em Beijing, publicaram uma metanálise de 150 estudos, realizados em vários países desde a década de 1960, relacionando a saúde do intestino e o autismo. Segundo os estudos citados na metanálise, publicada no periódico científico *Frontiers*, o equilíbrio da microbiota intestinal melhora os sintomas do TEA.

A AÇÃO BENÉFICA DOS PROBIÓTICOS

Os inúmeros estudos já realizados sobre a microbiota humana comprovam que os trilhões de microrganismos que habitam o trato digestivo são responsáveis por um efeito significativo na saúde e na doença. Por isso, os pesquisadores afirmam que quanto maior a diversidade microbiana, mais saudável essa microbiota será e, consequentemente, o organismo terá mais resistência a doenças. No entanto, ainda é precoce a afirmação de que uma intervenção com cepas probióticas possa alterar o histórico do transtorno do espectro autista. A professora Katia Sivieri, da UNESP, afirma que não se pode esquecer que a microbiota é construída ao longo da vida, especialmente durante os 1.000 primeiros dias. “Nascemos com uma pequena quantidade de microrganismos, temos contaminação na hora do parto, pelo leite materno, com toda a alimentação nos primeiros anos de vida. E um ponto importante é a qualidade da alimentação da criança e como é formada essa microbiota nesses três primeiros anos de vida”, ensina.

Os cientistas acreditam que a formação da microbiota, desde o parto e durante os primeiros 1.000 dias, será fundamental para o desenvolvimento em todos os pontos de vista, inclusive na possibilidade de autismo. A pesquisadora acrescenta que um dos riscos é o uso de antibióticos nesses primeiros três anos, porque acabam destruindo todos os microrganismos, benéficos e patogênicos, que fazem parte da microbiota que ainda está sendo formada. “Acredito que a microbiota é um ponto central de várias doenças da modernidade, não só o autismo. O que precisamos descobrir é quais cepas probióticas poderiam ajudar a melhorar os sintomas típicos desse transtorno”, reforça. O estudo ‘Microbial-based treatment reverses autism spectrum social deficits in mouse models’, do professor Mauro Costa Mattioli, desenvolvido no Baylor College of Medicine, em Houston, Estados Unidos, indica que o *L. reuteri*, por exemplo, poderia ter uma ação no controle dos sintomas do TEA.

Ao estudar fêmeas de camundongos que ingeriam dieta com alto teor de gordura para avaliar o teor de gordura na prole, o pesquisador observou que alguns indivíduos da prole tinham comportamento parecido com o de crianças com TEA. “Ao analisar a microbiota dessa prole, o cientista viu que estava faltando *Lactobacillus reuteri* e, ao ser administrado, os animais voltaram ao comportamento normal. Mas é importante destacar que nem todos os *L. reuteri* têm esse mesmo comportamento no intestino, o que indica que a ação positiva é cepa-dependente”, explica a pesquisadora da UNESP. A aluna de mestrado Ana Luiza Rocha Duque vai para o Baylor College of Medicine para dar seguimento ao trabalho *in vitro* desenvolvido na UNESP, mas agora utilizando modelo animal em parceria com professor Mauro Costa Mattioli.

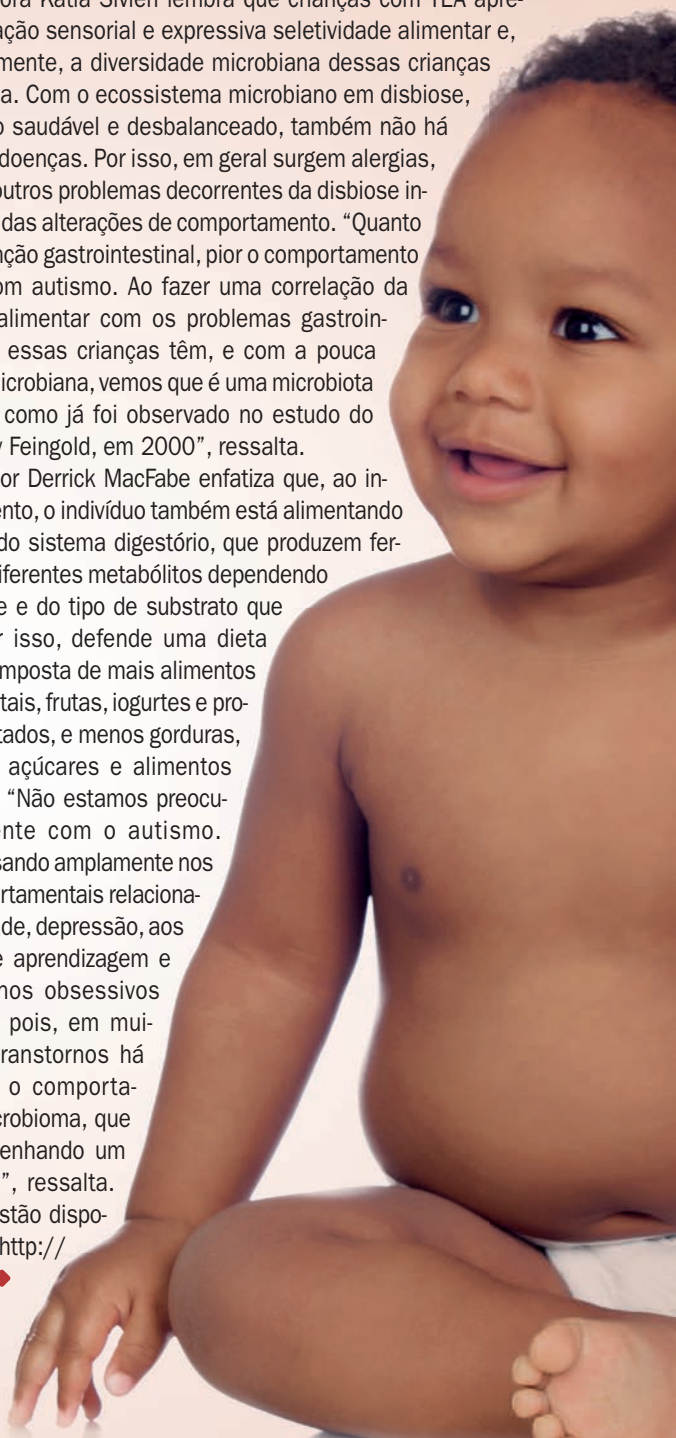
O pesquisador Derrick MacFabe lembra que alguns estudos mostram que as alterações no microbioma podem ser uma consequência de eventos que ocorrem durante a infância, como prematuridade, cesarianas e infecções nosocomiais. Além disso, certas doenças da infância têm sido associadas a alterações no microbioma, como enterocolite necrosante, cólica infantil, asma, doença atópica, doença gastrointestinal, diabetes, desnutrição, transtornos de humor/ansiedade e transtorno do espectro autista.

“Revisamos algumas das evidências de alteração do microbioma em relação a doenças na infância e discutimos os ensaios clínicos que examinaram a manipulação do microbioma em um esforço para prevenir ou tratar essas enfermidades com foco primário em probióticos, prebióticos e/ou simbióticos. Estudos de tratamento sugerem que os probióticos são potencialmente protetores contra o desenvolvimento de algumas dessas enfermidades”, relata. No entanto, o tempo e a duração do tratamento, a cepa probiótica e os fatores que podem alterar a composição e a função do microbioma ainda precisam de novas pesquisas.

RISCO DE DISBIOSE

A professora Katia Sivieri lembra que crianças com TEA apresentam alteração sensorial e expressiva seletividade alimentar e, consequentemente, a diversidade microbiana dessas crianças está diminuída. Com o ecossistema microbiano em disbiose, por ser pouco saudável e desbalanceado, também não há resistência a doenças. Por isso, em geral surgem alergias, obesidade e outros problemas decorrentes da disbiose intestinal, além das alterações de comportamento. “Quanto maior a disfunção gastrointestinal, pior o comportamento da criança com autismo. Ao fazer uma correlação da seletividade alimentar com os problemas gastrointestinais que essas crianças têm, e com a pouca diversidade microbiana, vemos que é uma microbiota em disbiose, como já foi observado no estudo do doutor Sidney Feingold, em 2000”, ressalta.

O professor Derrick MacFabe enfatiza que, ao ingerir um alimento, o indivíduo também está alimentando as bactérias do sistema digestório, que produzem fermentação e diferentes metabólitos dependendo da quantidade e do tipo de substrato que recebem. Por isso, defende uma dieta moderada, composta de mais alimentos naturais, vegetais, frutas, iogurtes e produtos fermentados, e menos gorduras, carboidratos, açúcares e alimentos processados. “Não estamos preocupados somente com o autismo. Estamos pensando amplamente nos efeitos comportamentais relacionados à ansiedade, depressão, aos problemas de aprendizagem e aos transtornos obsessivos compulsivos, pois, em muitos desses transtornos há relação com o comportamento do microbioma, que está desempenhando um grande papel”, ressalta. Os estudos estão disponíveis no site <http://kpearg.com>. ♦



UMA NOBRE FUNÇÃO PARA

Adenilde Bringel

Atualmente, existem mais de 100 bancos de sangue de cordão umbilical e placentário no mundo, que armazenam um material rico em células-tronco hematopoéticas, essenciais para o tratamento de doenças hematológicas. Esses bancos foram regulamentados na década de 1990 nos Estados Unidos e na Europa e, desde então, já receberam mais de 700 mil unidades de cordão umbilical doadas por mães saudáveis. No Brasil, a Rede BrasilCord foi criada em 2004 e é formada, atualmente, por 13 bancos públicos, administrados pelo Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), localizados na capital de São Paulo (dois), Ribeirão Preto, Campinas, Rio de Janeiro, Florianópolis, Porto

Alegre, Brasília, Pernambuco, Belo Horizonte, Belém e Natal, além de três em fase de instalação em Campo Grande, Maranhão e Manaus. Um projeto coordenado pela médica hematologista Ângela Cristina Malheiros Luzo, responsável pelo Laboratório de Processamento Celular do Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), que engloba o Banco de Sangue de Cordão e o Laboratório de Criopreservação de Células-Tronco Hematopoéticas — em parceria com a professora doutora Elenice Deffune, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) campus Botucatu — objetiva aproveitar os componentes celulares e proteicos dos cordões que não são armazenados para o tratamento de recém-nascidos prematuros.

Como funciona a Rede BrasilCord e qual é a importância desses bancos de sangue de cordão umbilical?

O sangue de cordão é uma fonte de células-tronco hematopoéticas usadas em transplantes quando o paciente tem alguma doença grave ou quando está sendo submetido a quimioterapia ou radioterapia muito agressiva, porque esses tratamentos acabam levando a zero as células da linhagem do sangue, que precisam ser repostas. Esse sangue começa a ser produzido no fígado e no baço do bebê ao redor do quarto mês de gestação, e passa para a medula óssea somente no final da gravidez. Mas é no momento do parto que ocorre um trânsito intenso dessas células primordiais que compõem o sangue para a medula óssea do bebê. Como coletamos o sangue do cordão na hora do parto, esse sangue está rico em células-tronco hematopoéticas. Além dessas células-tronco, o sangue do cordão tem vários outros tipos, que são células muito jovens, imaturas, mas que dão excelentes resultados quando transplantadas. Essas células-tronco têm sido muito usadas em pesquisas na Medicina Regenerativa e serão, provavelmente, muito mais utilizadas no futuro.

Qual é a quantidade de células-tronco que cada cordão oferece?

Esse é o grande problema do sangue de cordão. Como coletamos apenas o sangue que está na veia umbilical, que é o do bebê, o material é pouco, independente-

mente do peso da criança. Muitas vezes, a criança está com peso bom, a placenta tem peso bom e, mesmo assim, quando aspiramos esse sangue total coletamos ao redor de 100ml a 120ml. É pouco! Isso porque só podemos coletar o sangue do bebê que está naquele pedacinho do cordão umbilical. Se punçionarmos do outro lado podemos contaminar com o sangue da mãe, que não tem as mesmas características do sangue do recém-nascido.

Que características são essas?

Nas células do sangue do recém-nascido os linfócitos, que são os responsáveis por matar as células que não são do nosso próprio corpo, são imaturos e ainda não conseguem provocar a morte celular. Em nosso organismo, as células com os antígenos característicos de cada indivíduo — antígenos de histocompatibilidade — são os leucócitos. Quando transplantamos, deve existir compatibilidade entre os leucócitos do paciente e do doador. Os linfócitos são as células com capacidade de matar as células incompatíveis. Os linfócitos do sangue do recém-nascido são imaturos. Por isso que o sangue de cordão pode ser transplantado sem uma total compatibilidade, o que não acontece com as células-tronco da medula óssea. Existe inclusive a possibilidade de serem transplantadas duas unidades de sangue de cordão não totalmente compatíveis entre si, mas compatíveis com o paciente o

máximo possível, em um tipo de transplante em adultos. O sangue do cordão era um material no qual todos estavam apostando muito, no entanto, como é pouco, a princípio ficou destinado somente para transplante em crianças. Só depois se descobriu que seria possível usar duas unidades e transplantar em adultos. Mas aí tem o viés econômico, porque é caro. Se um grupo transplantador for precisar de sangue de cordões e não encontrar nada no Brasil, pagará perto de US\$ 20 mil pelo material no exterior.

Como foi a evolução dos bancos de cordão umbilical?

A professora Eliane Gluckman, do L'hôpital Saint-Louis de Paris, foi a primeira hematologista a transplantar sangue de cordão em uma criança, há quase 30 anos, que está viva até hoje e já tem filhos. Existem redes públicas de sangue de cordão em várias partes do mundo. No Brasil, no fim da década de 1990, até tentamos fazer uma rede brasileira, mas era um investimento alto que deveria ficar no âmbito dos hemocentros públicos e não fomos adiante. Em 2001, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) inaugurou o primeiro banco de cordão umbilical do País. Em 2004, o Hospital Israelita Albert Einstein tentou fazer o que chamávamos de SP-Cord, uma rede paulista em parceria com os hemocentros da Unicamp e de Ribeirão Preto. No mesmo ano, o Minis-

O CORDÃO UMBILICAL

tério da Saúde criou a Rede BrasilCord, com o objetivo de diversificar o material genético disponível para transplantes de medula óssea e facilitar a localização de doadores compatíveis em todo o território nacional. De lá para cá, todos fazemos parte dessa rede pública.

Para ser beneficiado o paciente tem de estar na fila nacional de transplante?

Para ser beneficiada, a pessoa deve ter uma doença em que precisa do transplante. O grupo transplantador envia a tipagem HLA do paciente para o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (Redome), que vai procurar no sistema de doadores de medula e no banco de sangue de cordão. Ao encontrar material mais compatível envia para o transplantador, que escolhe o que quer transplantar. Caso não tenha nada compatível no Brasil, o Redome aciona os bancos internacionais.

Qual é a principal fonte de células-tronco para transplante?

Quando tudo começou, na década de 1940, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, que são as células-tronco da linhagem do sangue, tinha como principal fonte a medula óssea dos doadores. Com a evolução, e depois que surgiram as máquinas de aférese e o fator estimulante de linhagem granulocítica – que é a linhagem branca das células do sangue –, começou-se a trabalhar com as células-tronco periféricas. Estimulamos a medula do doador a liberar para o sangue periférico mais glóbulos brancos e, no meio deles, vêm células-tronco comprometidas com o sangue. Aí surgiu o sangue de cordão, que era a terceira fonte. Hoje, o transplante é feito com células-tronco hematopoiéticas cuja fonte pode ser medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão. Com essa evolução, a rede cresceu e a história do transplante também mudou. O transplante de sangue de cordão é mais caro, apesar de essas células serem excelentes, mais jovens



e proliferarem melhor que as de medula óssea, principalmente em comparação com a célula-tronco periférica, que tem o inconveniente de demorar um pouco mais para recuperar as plaquetas, um segmento celular importante para a correta recuperação das células do sangue. Depois, surgiu o transplante haploidêntrico. Neste caso, usamos a célula-tronco periférica, mas sem total compatibilidade com o paciente. Esta modalidade surgiu porque, às vezes, a demora em encontrar um doador muito compatível é grande e o paciente acaba morrendo. O transplante haploidêntrico compete há alguns anos com o do sangue de cordão, tendo ainda a vantagem de ser mais barato.

“O sangue de cordão é uma fonte de células-tronco hematopoiéticas...”

Nesse modelo de transplante o sangue pode ter uma similaridade, mas não precisa ser totalmente compatível?

Sim, é risco x benefício. Esse transplante também tem mais recidiva da doença, o que é um inconveniente. No entanto, a evolução mostra que sempre haverá aquele paciente que será beneficiado com o haploidêntrico e até poderá fazer um transplante de sangue de cordão de-

pois. Tanto na Europa quanto nos Estados Unidos se usa tudo, ninguém perde fonte alguma. A intenção é tentar salvar a vida do doente com a fonte que tiver melhor qualidade no momento que tem de ser utilizada. Por exemplo, em um caso de leucemia aguda não dá para esperar; em um linfoma de alto grau que precisa de quimioterapia ou radioterapia muito agressiva, precisamos recuperar o sangue do paciente e não podemos esperar muito.

Quais são as outras doenças que podem ser curadas com transplante?

Das doenças que não são câncer, temos as enfermidades genéticas e algumas anemias, como a de Fanconi, que leva à falência da medula óssea; anemia falciforme e talassemia. Há um grupo nos Estados Unidos, da professora Joanne Kutzberg, que também faz esse transplante para tratar paralisia cerebral e para outras doenças congênitas. Como é uma célula-tronco com capacidade de proliferação muito grande, surgiram outros campos de pesquisas para problemas que, até então, não tinham tratamento.

No Brasil, a rede é suficiente para atender a todos os pacientes?

Nossa rede é boa, mas estamos com grandes problemas financeiros. Precisariamos fazer alguns ajustes na forma de pagamento da coleta e do processamento das bolsas. Só recebemos o pagamento da utilização quando a unidade é transplantada. Como vivemos uma instabilidade financeira, o que custa mais acaba sendo mais difícil de fazer. Todo material que usamos para manter o banco de cordão tem custo muito alto. Temos uma quantidade grande de células armazenadas, um grande número de células-tronco perfeitas para serem utilizadas, mas alguém tem de usar, transplantar. Os primeiros pesquisadores, como os professores Hall E. Broxmeyer e John Wagner, descongelam material coletado há 30 anos e veem bolsas com viabilidade das células-tronco, com perfeita capacidade de diferenciação e proliferação que poderiam ser utilizados em outras áreas de pesquisa. Esse material congelado a -140°C pode ficar guardado *ad eternum*, não precisa ser usado imediatamente e em um curto

prazo, mas a sua manutenção tem um custo elevado.

Essas bolsas, em algum momento, são descartadas?

Bastante! Temos uma perda de 60% das bolsas coletadas porque, para congelar como fonte de células-tronco, precisa ter uma determinada celularidade, cada vez maior, e um número determinado de células hematopoiéticas. Para processar e obter isso, precisamos de uma bolsa de um bom volume e isso é muito variável, mesmo que seja um parto de 39-40 semanas e o peso do bebê seja adequado. O descarte é grande e esse nível de descarte é internacional, todo mundo tem o mesmo problema.

A senhora está coordenando um projeto justamente para usar esse material que seria descartado?

Sim. Queremos verificar outros usos para esse sangue de cordão que armazenamos, pois, embora a celularidade dessas bolsas não seja suficiente para transplante, a bolsa é ótima e pode ter uma outra destinação nobre, por exemplo, para transfusão de sangue em bebês prematuros de baixo peso, porque esse sangue contém hemácias, cuja principal função é o transporte de oxigênio e de gás carbônico no sangue. Quando a professora Elenice Deffune veio falar comigo sobre isso, eu já tinha visto em um congresso internacional de sangue de cordão que poderíamos usar esse sangue em lugares onde tivesse grandes crises de saúde, como a África, onde há um problema muito grande de contaminação por HIV, assim como de partos prematuros. Esses bebês precisam de transfusão, mas, se receberem sangue humano, correm o risco de receber sangue contaminado. Assim, estamos fazendo uma parceria com a UNESP, analisando e vendo a viabilidade de usar esse sangue do cordão – que tem as mesmas características de uma bolsa de sangue de adulto de doação, por exemplo, em termos de viabilidade das hemácias e enzimas – em Neonatologia. Esse sangue está sendo caracterizado quanto à viabilidade e ao controle de qualidade, com os mesmos critérios que fazemos em uma bolsa de sangue

de adulto para ser aceita para doação, visando o paciente neonatal prematuro. A vantagem é que o sangue oriundo do cordão de um bebê que acabou de nascer é mais puro. Outra questão que vamos avaliar é se existem outras células-tronco naquele sangue – pois sabemos que existem algumas sobre as quais não temos sequer marcador ainda – ou se haveria a liberação de alguns fatores, moléculas bioativas que poderiam beneficiar ainda mais esses bebês para que saiam de uma UTI neonatal rapidamente. Na verdade, essa intervenção para o recém-nascido poderia ser feita em qualquer situação em que precisasse receber sangue.

Como está o projeto?

Terminamos a padronização. Comparamos dois processos de obtenção dessas bolsas – um manual e um por meio de máquina automatizada que usamos para sangue de cordão. Agora, temos ao redor de 20 bolsas que serão processadas pela forma automatizada, e 20 bolsas que serão processadas de uma forma mais manual, da mesma maneira que fazemos com o sangue do adulto. Em seguida, passaremos para uma coleta de todos os exames de controle de qualidade. Acho que até o fim do ano teremos terminado essa fase do projeto. A princípio, as análises serão feitas apenas com as bolsas do Hemocentro da Unicamp e, se der certo, o resultado será publicado e poderemos propor que seja considerada outra utilização para o sangue de cordão umbilical, para otimizar a mão de obra e os recursos utilizados na Rede BrasilCord.

Quantas crianças podem ser beneficiadas com esse sangue?

Sou responsável pelo banco de sangue do serviço de transfusão do Hemocentro da Unicamp e, aqui, temos um elevado número de prematuros. O Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) é uma maternidade de alta complexidade e tem bebês prematuros que chegam a ter 400-500 gramas. É muito frequente ter recém-nascido de baixo peso, e a grande maioria precisa de transfusão. Como o sistema imunológico deles não está pronto, infectam com mais facilidade. Uma anemia, para esses bebês, é muito mais

“É muito frequente ter recém-nascido de baixo peso, e a grande maioria precisa de transfusão. Como o sistema imunológico deles não está pronto, infectam com mais facilidade.”



importante do que para uma criança com peso normal; eles precisam de um nível de hemoglobina muito maior. E podemos usar aquelas bolsas que temos de desprezar, que não serão armazenadas devido à celularidade, para tratar esse tipo de prematuro. A professora Elenice Deffune observou o mesmo quadro na Neonatologia da UNESP, motivo pelo qual a parceria foi realizada.

O cordão umbilical precisa ser doado pela família?

Na verdade, existe um trabalho realizado com as mães, atualmente, principalmente no pré-parto. Explicamos que a coleta não vai comprometer em nada o trabalho e a logística do parto, nem o bebê que está nascendo. Se a mãe concordar, assina um termo de consentimento inicial permitindo a coleta dos exames de sangue maternos para a coleta da bolsa e, depois, passa por uma entrevista. Essa triagem é importante para verificar se a mãe não tem alguma doença que impeça a doação. Depois, é coletada sorologia completa e fazemos alguns outros exames. Coletamos o material somente depois que o bebê sai da sala de parto, portanto, sem interferência alguma no trabalho de pós-parto. No laboratório, realizamos outros exames para controle, para ver se tem células-tronco em boa quantidade para transplantar. O sangue que é congelado nos bancos da Rede BrasilCord tem uma celularidade muito alta, acima das normas que o Ministério da Saúde preconiza.

Todos estão coletando com o número de células maior do que o mínimo previsto em lei e com uma boa quantidade de células CD34 – marcação para células-tronco do sangue de linhagem hematopoiética. Com essas bolsas de ótima qualidade podemos beneficiar mais pacientes, tanto crianças quanto adultos.

Existe uma dificuldade de conseguir doadoras?

Nenhuma. O que temos é uma demanda reprimida. Quando comecei a fazer isso em Campinas trabalhávamos com gestantes durante o pré-natal, mas isso se tornou inviável. Hoje, trabalhamos com as parturientes, porque não dá para falarmos com elas antes. Embora muitas mulheres liguem para o banco querendo doar, o primeiro gargalo é que só pode ser doadora a parturiente que tiver o bebê em uma maternidade que tenha coleta, o que ainda é muito pouco no Brasil. Geralmente, um banco de cordão está ligado a uma maternidade, no máximo a duas. E agora, com a escassez de investimentos, a maioria dos bancos diminuiu muito a coleta, e também diminuiu muito o número de pessoas que trabalham nesses bancos. Para ter ideia, tínhamos quatro enfermeiras e, atualmente, temos apenas uma. Mesmo que a população esteja conscientizada da importância da doação do cordão, apenas as mulheres que vão ter seus filhos em determinadas maternidades podem fazer a doação. Porque há toda uma logística especial: temos de congelar

o material o mais rápido possível, a pessoa que está coletando tem de saber coletar, tem de saber conversar e entrevistar a mãe. A grávida no final da gestação está extremamente sensível, por isso, temos de ter todo um cuidado com essa mãe e com o bebê que nasceu. Portanto, é um trabalho que envolve um profissional de qualidade, que demora para ser treinado. Além disso, como já disse, tudo é muito caro. Ter um banco de sangue de cordão umbilical é muito oneroso, por isso é que temos de procurar um outro modo de utilizar esse sangue.

Mas também existem bancos privados de cordão no Brasil...

Poucos. E como não há uma indicação para a utilização familiar do material, cada vez a procura deve ser menor. Se pensarmos que a principal utilização desse sangue é para um transplante de célula-tronco hematopoiética por uma leucemia, que é mais comum em crianças, e que essa criança nasce com a carga genética da doença, não adiantará usar o sangue dela para ela mesma. Uma vez que as famílias sabem disso, não vão onerar o orçamento para armazenar esse material. É muito caro para manter esse material guardado. Melhor pegar esse dinheiro e guardar para que o filho invista em algo no futuro. Além disso, quando a coleta é familiar pode ser que aquela quantidade de sangue congelado não seja adequada para quando a pessoa for utilizar, se necessitar. Aí, o médico vai ter de acionar a rede pública.

A senhora acredita que os bancos de cordão podem ser uma alternativa para evitar os óbitos em consequência de doenças degenerativas e de câncer?

Sim, acho que temos uma fonte importante. Minha área de pesquisa é Terapia Celular e Medicina Regenerativa, e trabalho com Bioengenharia, que acredito ser uma fonte muito rica que temos de explorar. Enquanto pesquisadora de uma universidade pública é meu dever procurar outros usos para esse material rico que está parado. E sei que meus colegas da rede, em todo o mundo, também estão tentando procurar outras formas de utilizar o sangue de cordão umbilical. ♦

MENOR RISCO NO CÂNCER DE

MEDICAMENTO USADO PARA CONTROLAR O DIABETES É TESTADO EM ESTUDO CONTRA A NEOPLASIA

Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável

O uso da metformina, um dos medicamentos antidiabéticos mais prescritos no mundo, foi associado a uma redução no risco de câncer de cabeça e pescoço por pesquisadores que integram o projeto Genoma do Câncer de Cabeça e Pescoço (Gencapo), que reúne diversas instituições brasileiras. Realizado com cerca de 2 mil voluntários com e sem a doença (controle) em cinco hospitais do Estado de São Paulo, o estudo revelou que o uso do fármaco apresentou diminuição mais acentuada – em torno de 60% – entre os indivíduos considerados de alto risco para a doença, que são aqueles que consumiam

mais de 40 gramas de álcool por dia e mais de 40 maços de cigarro em um ano.

“Estudos anteriores já mostravam associação entre diabetes, metformina e uma redução no risco de outros tipos de câncer, como pulmão, mama, endométrio, colorretal, fígado e pâncreas. No entanto, os dados existentes na literatura científica eram incipientes em tumores de cabeça e pescoço, poucos cientistas avaliaram a associação dessa neoplasia com o diabetes e, no Brasil, ninguém havia analisado a relação com a metformina”, explica a pesquisadora Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo, autora do estudo na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) com orientação do professor doutor Victor Wünsch Filho. Uma possível explicação é que o medicamento acelera uma enzima chamada AMPK – proteína quinase ativada por AMP – que, além de outras funções, atua na inibição da proliferação celular.

O estudo de caso-controle foi realizado com 1.021 pacientes com câncer de ca-



REJANE AUGUSTA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

Divulgação

beça e pescoço com confirmação histológica de carcinoma espinocelular, e 1.063 controles sem a doença, todos recrutados entre 2011 e 2014 nos cinco hospitais. “Os pacientes com a doença foram divididos em cinco subgrupos: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e orofaringe/hipofaringe não especificado, enquanto no grupo controle não houve divisão”, detalha a pesquisadora. Na seleção foram

POMADA CRIADA NO INSTITUTO BUTANTAN COMBATE VENENO DA PERIGOSA

Ellessandra Asevedo
Especial para Super Saudável

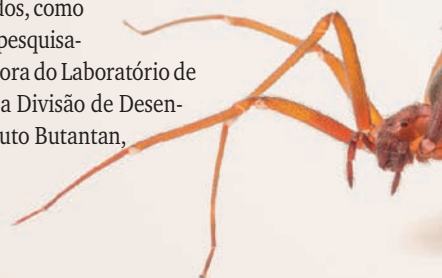
De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde, em 2017 foram registrados 8.079 casos de picadas de aranha-marrom. Embora seja um animal pequeno, a picada pode causar necrose da pele, falência renal e até a morte, por isso, cientistas do Instituto Butantan desenvolveram uma pomada à base de tetraciclina, cujos efeitos curativos foram comprovados em testes realizados em cultura celular e com animais. Agora, os testes estão sendo feitos com humanos para comprovação da eficácia da pomada nas vítimas da aranha. Em outubro de 2018 foi iniciado, no Estado de Santa Catarina – com apoio do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina e do Centro de Toxinas, Resposta-Imune e Sinalização Celular (CeTICS) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) – um ensaio clínico duplo-cego randomizado com o uso de pomada ativa e de placebo. A pesquisa contempla 10 dias de tratamento tradicional, uso da pomada e acompanhamento periódico. Até o momento, 80 pessoas participaram do estudo e a meta é chegar a 240, metade testada com placebo. Os cientistas esperam que, até o começo de 2020, sejam concluídos os

testes em número necessário para uma análise estatística robusta para, então, abrir os resultados.

A aranha-marrom tem tamanho que varia de 0,6mm a 2cm e é comum no Brasil, com maior ocorrência de acidentes na região Sul – entre 70% e 80% dos casos. A maioria das vítimas da picada desenvolve lesão no local, que se transforma em uma necrose e pode ser de diferentes tamanhos, de difícil cura e precisa de meses para a cicatrização. Na forma sistêmica, que pode ser branda ou grave, o envenenamento pode acometer o organismo como um todo e gerar hemólise intravascular, agregação plaquetária, inflamação e falência renal que pode levar ao óbito. Cerca de 16% dos indivíduos atingidos desenvolvem a forma sistêmica na América Latina e alguns pacientes desenvolvem as duas formas.

O Brasil tem como tradição o uso de antiveneno, um tipo de soro produzido em cavalos imunizados com veneno da aranha-marrom e preparado em locais especializados, como o Instituto Butantan. Segundo a pesquisadora Denise V. Tambourgi, diretora do Laboratório de Imunoquímica e vice-diretora da Divisão de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan,

Foto aranha: Rafael Marques Porto



CABEÇA E PESCOÇO

eliminados 270 pacientes por apresentarem outras doenças associadas ao álcool e tabaco, diagnóstico de câncer não confirmado e tratamento prévio da enfermidade, e 52 do grupo controle, devido à alta probabilidade de estarem expostos aos mesmos fatores de risco dos pacientes, o que poderia alterar os resultados.

Análises estatísticas mostraram que no grupo de câncer a porcentagem de fumantes (68%) e de pessoas com alto consumo de álcool (53,6%) foi bem maior em relação ao grupo controle (16,3% e 43,5%, respectivamente). No total, 359 participantes foram confirmados com diabetes, sendo 150 (14,7%) com câncer e 209 (19,7%) controles. A presença de diabetes foi inversamente associada ao câncer de cabeça e pescoço em ambos os sexos, tendo resultados estatisticamente significativos apenas entre os participantes do sexo masculino (32%). “Com relação aos diferentes tipos de localização do tumor encontramos uma associação inversa entre diabetes e câncer de faringe, e aproximadamente 57% menos risco, independentemente do uso de metformina”, cita a autora do estudo. Em geral, indivíduos com diabetes que usavam o medicamento apresentaram risco 46% menor de ter o câncer, se comparados aos sem diabetes.

Segundo a pesquisadora, os resultados são promissores e apontam para a eficácia do uso de metformina em diversos tipos de câncer, fortalecendo a indicação de estudos mais aprofundados para avaliar a ação do medicamento. “É preciso entender melhor, por meio de estudos mais específicos, o mecanismo de

proteção, o tempo de uso e a dosagem para avaliar a viabilidade da metformina em uma abordagem de quimioprevenção para esse tipo da doença ou, até mesmo, para prolongar a sobrevivência dos pacientes com câncer”, comenta. Durante a pesquisa, só foi possível avaliar o efeito da metformina associado ao diabetes, já que os portadores da doença são os principais usuários do medicamento.

IMPORTANTE

O câncer de cabeça e pescoço é um conjunto de tumores que afeta a cavidade oral (lábios, língua, assoalho da boca ou palato), os seios da face, a faringe e a laringe, além de glândulas, vasos sanguíneos, músculos e nervos da região. A neoplasia é a mais prevalente nos países em desenvolvimento, ficando em nono lugar entre os tipos de câncer mais comuns no mundo, com 700 mil novos casos anuais segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e, atualmente, o crescente número de casos de HPV (*Papillomavírus humano*) estão entre os principais fatores de risco. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que a neoplasia representa 4% do total de todos os tipos no Brasil. A prevenção e o diagnóstico precoce são os principais aliados para a redução do número de casos e a eficácia dos tratamentos, pois, quando descoberto no estágio inicial, as chances de cura desse tipo de câncer aumentam em 80%. ♦

Depositphotos/clipics

ARANHA-MARROM

pacientes vitimados pela aranha-marrom recebem uma conduta médica orientada pelo Ministério da Saúde, que é administrar o antiveneno associado a anti-inflamatórios para amenizar a reação. Nos casos mais graves, o paciente pode precisar de internação.

No entanto, o protocolo não é efetivo para todas as vítimas da aranha, por isso a necessidade de mais estudos e de desenvolver terapias complementares que, associadas ao antiveneno, ofereçam uma maior eficácia ao tratamento. “Nosso estudo começou analisando o veneno da aranha-marrom 25 anos atrás, na tentativa de entendermos porque poderia levar ao óbito e à dermonecrose, e para conhecermos bem os componentes presentes no veneno. Com isso, descobrimos que a to-

xina responsável pela gravidade é uma proteína chamada esfingomielinase D, molécula capaz de digerir alguns lipídios presentes na superfície da célula”, detalha a pesquisadora.

Como a quantidade de veneno presente em uma única aranha é de cerca de 10 microgramas seriam necessárias milhares de aranhas para o estudo dessa proteína. Então, o grupo inseriu um gene da aranha na bactéria *Escherichia coli* criando, assim, uma biofábrica da esfingomielinase D. Isso permitiu testar inibidores do veneno e chegar ao desenvolvimento da pomada à base de tetraciclina. “Percebemos que a tetraciclina em concentrações ideais poderia controlar a morte de células da pele em cultura e a morte das células em modelo experimental animal com lesão semelhante aos humanos. É um tratamento que promove a cura acelerada. Com os resultados e a permissão da Comissão



DENISE V. TAMBOURGI

de Ética em Pesquisa Humana passamos a usar a pomada à base de tetraciclina em pacientes para confirmação da eficácia”, afirma. ♦



OS BENEFÍCIOS DO LCS NA

ESTUDO MOSTRA QUE
CEPA PROBIÓTICA É
CAPAZ DE DIMINUIR OS
SINTOMAS CAUSADOS
PELO ESTRESSE EM
ADULTOS SAUDÁVEIS

Adenilde Bringel

O sono é um momento importante para descansar e restaurar várias estruturas e funções do corpo, e o sono profundo é considerado especialmente importante para a recuperação física e a formação da memória. Enquanto uma noite bem dormida ajuda a recuperar o corpo e a mente, o sono insuficiente leva a situações de sonolência diurna e perda de concentração e alerta, provocando consequentemente uma diminuição da produtividade e do desempenho físico ao longo do dia. A exposição ao estresse psi-

cológico causa distúrbios do sono, além de vários outros sintomas. Assim como a perda persistente do sono pode aumentar os riscos de doenças, como o diabetes e a hipertensão, o estresse prolongado pode provocar enfermidades cardiovasculares, gastrointestinais e psiquiátricas.

Segundo a mestre em Ciências da Saúde e pesquisadora associada sênior do Instituto Central Yakult, Mai Takada, duas vias de resposta são ativadas em situações estressantes: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que envolve a liberação do hormônio do estresse (cortisol); e o sistema nervoso simpático, que prepara o corpo para uma resposta de 'lutar ou fugir'. “Estes são mecanismos necessários de sobrevivência do organismo que devem ser transitórios, mas, quando o estresse se torna persistente, a atividade simpática e o nível do hormônio do estresse ficam constantemente elevados e a resposta crônica ao estresse pode causar uma ampla gama de problemas físicos e psicológicos, como hipertensão arterial, problemas digestivos,



MAI TAKADA

susceptibilidade a infecções, ansiedade e perturbação do sono, afetando também a qualidade de vida”, alerta.

Várias evidências científicas sugerem que microrganismos intestinais influenciam a função cerebral e o estado psicológico por meio do eixo cérebro-intestino-microbiota. Experimentos com animais de laboratório têm conseguido demonstrar que probióticos como o *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) – cepa

ENSAIOS CLÍNICOS DURARAM 13 SEMANAS

O modelo de estresse acadêmico foi empregado para examinar os efeitos do *L. casei* Shirota no declínio da qualidade do sono induzido pelo estresse. Os ensaios consistiram de um período de triagem seguido por um período pré-intervenção de duas semanas e 11 semanas de intervenção. O exame nacional foi realizado no final da oitava semana. Durante o período de intervenção, os participantes receberam uma dose diária de 100ml ($1,0 \times 10^9$ UFC/ml) de leite fermentado com a cepa *L. casei* Shirota obtida do Laboratório de Pesquisa de Coleta de Cultura do Instituto Central Yakult (grupo LcS) ou leite placebo não fermentado (grupo placebo). Ambos tinham a mesma aparência, o mesmo sabor, pH e conteúdo nutricional. Os participantes ingeriram os produtos a partir de oito semanas antes de fazer o exame, e a qualidade do sono durante a intervenção foi comparada entre os dois grupos.

Durante os ensaios, os cientistas avaliaram o nível de ansiedade IDATE (Inventário de Ansiedade Traço-Estado), a pontuação de Oguri-Shirakawa-Azumí (OSA) da qualidade do sono subjetivo (sonolência

ao acordar, início e manutenção do sono, sonho, recuperação da fadiga e duração do sono) e dados de eletroencefalograma (EEG) com os indicadores latência de sono, tempo total de sono, eficiência do sono, porcentagem de vigília após o início do sono (WASO), porcentagem de sono no estágio 3 não-REM e onda delta durante o primeiro ciclo do sono.

O nível de ansiedade do estado de STAI foi avaliado na triagem, oito semanas antes do exame (linha de base), duas semanas antes do exame (seis semanas após a intervenção), no dia anterior, imediatamente após o exame, no mesmo dia e duas semanas após o exame nacional. O estado de ansiedade de ambos os grupos aumentou significativamente com a proximidade do exame e retornou a um nível baixo após o exame. O inventário OSA foi realizado durante o período de triagem, durante a segunda semana do período pré-intervenção (linha de base) e durante a 6ª, 8ª, 9ª e 11ª semanas do período de intervenção. Embora houvesse uma tendência para a qualidade subjetiva do sono diminuir antes do exame nos grupos L.

QUALIDADE DO SONO

exclusiva da Yakult – atenuam a resposta ao estresse, mantêm a barreira da mucosa intestinal durante situações de estresse agudo e reduzem a ansiedade e a depressão induzidas pelo estresse. Os cientistas acreditam que a comunicação entre cérebro-intestino-microbiota ocorre, pelo menos em parte, através do nervo vago, que inerva grande parte do organismo. Como o *L. casei* Shirota se mostrou benéfico em estudos anteriores relacionados ao estresse, o grupo da pesquisadora Mai Takada levantou a hipótese de que também poderia melhorar o sono durante situações estressantes.

Para confirmação foi conduzido um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado que avaliou se o *L. casei* Shirota reverteria a redução na qualidade do sono em um modelo de estresse acadêmico com adultos saudáveis. O estudo 'Beneficial effects of *L. casei* Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo controlled trial' consistiu em

dois conjuntos de ensaios clínicos envolvendo 94 estudantes saudáveis do 4º ano de Medicina da Universidade de Tokushima, no Japão – 48 indivíduos no grupo LcS e 46 no grupo controle.

Os estudantes, que estavam se preparando para um importante exame de qualificação nacional – obrigatório para todos os graduandos de Medicina no Japão – e vivenciavam momentos de forte estresse, foram instruídos a consumir leite fermentado com *L. casei* Shirota ou leite placebo todos os dias e evitar o consumo de outros probióticos e prebióticos, incluindo bebidas à base de iogurte e ácido láctico. O experimento foi repetido durante dois anos consecutivos ao longo do semestre de outono/inverno e, depois, os dados foram agrupados. Os participantes foram excluídos se apresentassem as seguintes condições: mais de 30 anos de idade, diagnóstico de doença física ou mental, uso de medicação, se fosse fumante ou tivesse alergia a leite ou a outros alimentos.

O experimento obteve resultados semelhantes, embora algumas diferenças entre os grupos não tenham alcançado significância estatística até que fossem combinados os resultados dos dois ensaios. A cientista Mai Takada explica que o *Lactobacillus casei* Shirota é conhecido por ter vários benefícios para a saúde, incluindo modulações gastrointestinais e imunológicas. Desta vez, além desses benefícios bem conhecidos, os resultados sugeriram que a cepa também poderia prevenir o aparecimento de sintomas induzidos pelo estresse na qualidade do sono. “Até onde sabemos, este foi o primeiro relato a mostrar os efeitos benéficos de cepas probióticas no sono usando medidas subjetivas e objetivas”, detalha. Os resultados do estudo foram publicados na *Beneficial Microbes* (2017, 8 (2):

153-162, e apresentados pela pesquisadora sênior Mai Takada no Ganepão 2019 (leia mais sobre o evento na página 27).

casei Shirota e placebo, houve um efeito positivo significativo do tratamento probiótico nas pontuações autoavaliadas para 'vigília pela manhã' e 'duração do sono'. Os dados do sono EEG foram registrados no mesmo período do inventário OSA. “As gravações eletroencefalográficas noturnas mostraram que os índices de sono profundo foram mantidos mais elevados no grupo LcS em comparação ao grupo placebo durante a intervenção, o que pode ter contribuído para uma maior satisfação percebida no sono no grupo que recebeu o probiótico”, relata a pesquisadora Mai Takada. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e todos os procedimentos envolvendo humanos foram aprovados pelo Institutional Review Board do Hospital Universitário de Tokushima. O protocolo do estudo foi registrado com a Rede de Informação Médica do Hospital Universitário (UMIN 000015295, UMIN 000019116).



RESULTADOS MOSTRAM AÇÃO POSITIVA

No inventário de sono OSA, pontuações mais altas indicam melhor qualidade de sono e pontuações mais baixas indicam pior qualidade do sono. No estudo, os parâmetros subjetivos de qualidade do sono tenderam a diminuir próximo ao exame e se recuperar após, mas, no grupo LcS, a diminuição foi mais leve e a recuperação mais rápida em relação ao placebo. O consumo diário de *L. casei* Shirota reduziu significativamente a sonolência ao levantar ($P < 0,05$ versus placebo) e aumentou significativamente o tempo de sono subjetivo ($P < 0,01$ versus placebo). A iniciação e a manutenção do sono, o sonhar e a recuperação pós-fadiga não foram afetados pela intervenção com a cepa probiótica.

A análise do EEG revelou

que a latência do sono tendeu a aumentar à medida que o exame se aproximou no grupo placebo, enquanto o consumo diário de *L. casei* Shirota inibiu o prolongamento da latência do sono. Mudanças no tempo total e na eficácia do sono foram similares nos dois grupos.

Quanto à quantidade de sono profundo, a ingestão de *L. casei* Shirota preveniu completamente a redução no estágio 3 não-REM e esse efeito foi significativo quando comparado com o grupo placebo ($P < 0,01$ versus placebo). Além disso, o consumo diário de *L. casei* Shirota aumentou a quantidade de onda delta em mais de 20% assim que o exame se aproximou. Esse efeito foi significativo ($P < 0,05$) quando comparado com o grupo placebo, no qual a atividade de onda del-

ta não mudou durante a intervenção. “Juntamente com o aumento do sono profundo observado por meio do eletroencefalograma concluímos que o *L. casei* Shirota melhorou os sentimentos subjetivos ao melhorar a qualidade do sono”, explica a pesquisadora Mai Takada. Os achados sugerem que o consumo de *L. casei* Shirota pode ajudar a manter a percepção de qualidade do sono durante um período de estresse crescente, impedindo uma diminuição na percentagem de sono estágio 3 não-REM e aumentando a potência delta. A pesquisadora acentua que, devido à complexidade das interações entre probióticos e hospedeiro, os mecanismos completos de ação do *L. casei* Shirota permanecem desconhecidos e mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes aos efeitos da cepa na manutenção da qualidade do sono sob condições de estresse.

“Apesar dos bons resultados, é importante lembrar que o *L. casei* Shirota é usado como alimento funcional e não como medicamento, por isso, deve ajudar a manter a qualidade de vida de pessoas saudáveis e prevenir o aparecimento de doenças, em vez de curar doenças preexistentes”, orienta. Devido aos resultados favoráveis, o grupo da pesquisadora planeja continuar os estudos clínicos usando outros modelos experimentais diferentes do modelo de estresse acadêmico. “Se fôssemos fazer pesquisas semelhantes no futuro, poderíamos considerar a realização de ensaios em outras faixas etárias. Não temos nenhum plano específico neste momento, mas ainda estamos interessados em esclarecer a interação entre a microbiota intestinal, o sistema nervoso central e os efeitos dos probióticos na saúde mental”, argumenta a cientista.



DA CEPA

OUTRAS COMPROVAÇÕES

Estudos anteriores sugeriram que o *L. brevis* amplifica ritmos diurnos do sono em camundongos (Miyazaki *et al.*, 2014) e que o *L. helveticus* melhora o sono em idosos saudáveis (Yamamura *et al.*, 2009). Nos últimos anos, os cientistas da Yakult têm trabalhado com um modelo de estresse acadêmico para investigar os efeitos benéficos da cepa *L. casei* Shirota sobre a responsividade ao estresse em estudantes de Medicina saudáveis. Os resultados desses experimentos mostraram que o consumo diário de *Lactobacillus casei* Shirota atenua o aumento do cortisol salivar induzido pelo estresse (Takada *et al.*, 2016) e preserva a diversidade da microbiota intestinal (Kato-Kataoka *et al.*, 2016).

Além disso, o consumo do *Lactobacillus casei* Shirota impediu o aparecimento de vários sintomas físicos – incluindo sintomas abdominais, gripes e resfriados – que tenderam a aumentar à medida que o dia do exame se aproximava no grupo placebo. A única avaliação anterior a esse estudo sobre o sono, usando o Pittsburgh Sleep Quality Index, não revelou mudanças dependentes do tempo ou diferenças intergrupos nos parâmetros crônicos relacionados ao sono (Kato-Kataoka *et al.*, 2016). Ainda assim, tensão e estresse são considerados os principais preditores da má qualidade do sono. ♦



YAKULT NO GANEPÃO

A multinacional japonesa Yakult, que se dedica a pesquisar o intestino humano há mais de 80 anos, participou do Ganepão 2019 – considerado um dos mais importantes eventos para nutricionistas, nutrólogos e demais profissionais de nutrição e saúde da América Latina – com um estande institucional e com a apresentação dos resultados do estudo da pesquisadora Mai Takada. Seguindo um novo conceito de comunicação estratégica com abordagem científica, o estande tinha dois microscópios para visualização do *Lactobacillus casei* Shirota e profissionais de Ciências & Pesquisas apresentaram dados científicos sobre os benefícios da cepa probiótica. O *Lactobacillus casei* Shirota é exclusivo da Yakult e está presente nos leites fermentados produzidos pela empresa em nível global e na sobremesa láctea fermentada Sofyl.

Quem visitou o estande degustou os leites fermentados Yakult 40, indicado aos adultos com vida agitada ou idade avançada; e Yakult 40 light, com apenas 30kcal e dirigido a jovens e pessoas com estilo de vida moderno que preferem manter uma dieta com menos calorias. Além disso, estavam expostos os demais produtos do portfólio no Brasil: Leite Fermentado Yakult, direcionado a toda a família; sobremesa láctea fermentada Sofyl (em três sabores) e Sofyl Baunilha Light, Suco de Maçã Yakult, alimento com extrato de soja Tonyu, bebida láctea fermentada com suco de frutas Yodel e bebidas adicionadas de nutrientes essenciais Taffman-EX e Hiline F. “É fundamental estar presente neste encontro onde se debatem as mais recentes descobertas relacionadas à nutrição, e apresentar informações científicas sobre os benefícios do *Lactobacillus casei* Shirota”, afirma o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto. ♦

REENCONTRO COM A BELEZA

AÇÕES RESGATAM A AUTOESTIMA E INFLUENCIAM POSITIVAMENTE QUEM PASSA PELO TRATAMENTO DO CÂNCER

*Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável*

O diagnóstico de um câncer pode ter diferentes impactos e tornar o tratamento uma tarefa das mais difíceis para os pacientes. O medo de morrer e as muitas incertezas sobre o futuro são fatores que tornam esse processo desafiador e angustiante, agravado pelos efeitos colaterais e pelas marcas que as intervenções provocam.

Não bastasse toda a complexidade da doença, a rotina de exames e as visitas frequentes ao médico, o tratamento – principalmente quimioterapia e radioterapia – causa inúmeros efeitos colaterais, gerando mudanças no corpo e na aparência. Queda de cabelo, manchas na pele, enfraquecimento das unhas, ressecamento da boca, inchaços, cansaço excessivo e – no caso do câncer de mama – a própria mastectomia são fatores que colaboram para a fragilidade de quem passa pelo tratamento, por interferir diretamente na autoestima. Porém, o aspecto psicológico pode ser amenizado quando o cuidado com a aparência ganha mais atenção, e poderá ser determinante para o enfrentamento da doença.

Consenso entre especialistas, o fato é que a valorização da autoestima por meio de cuidados estéticos melhora a

qualidade de vida dos pacientes, mesmo aqueles que estão fora das alternativas terapêuticas. “Quando a mulher recupera sua vaidade e se reencontra no espelho, por exemplo, os ganhos são imensos. Não é o fato de aprender a se maquiar que importa, mas o que estar maquiada causa a cada uma”, avalia a psicóloga Kamila Panissi, do Instituto de Prevenção do Hospital de Amor Barretos, no interior de São Paulo. No hospital especializado em Oncologia, as ações voltadas ao cuidado estético já fazem parte da rotina de pacientes que realizam exames preventivos ou tratamentos. Para as mulheres, aulas de automaquiagem, dicas para usar lenços e dança do ventre, realizadas em parceria com voluntários, ocorrem semanalmente em encontros que oferecem bem-estar, movimento, alegria e o resgate da feminilidade.

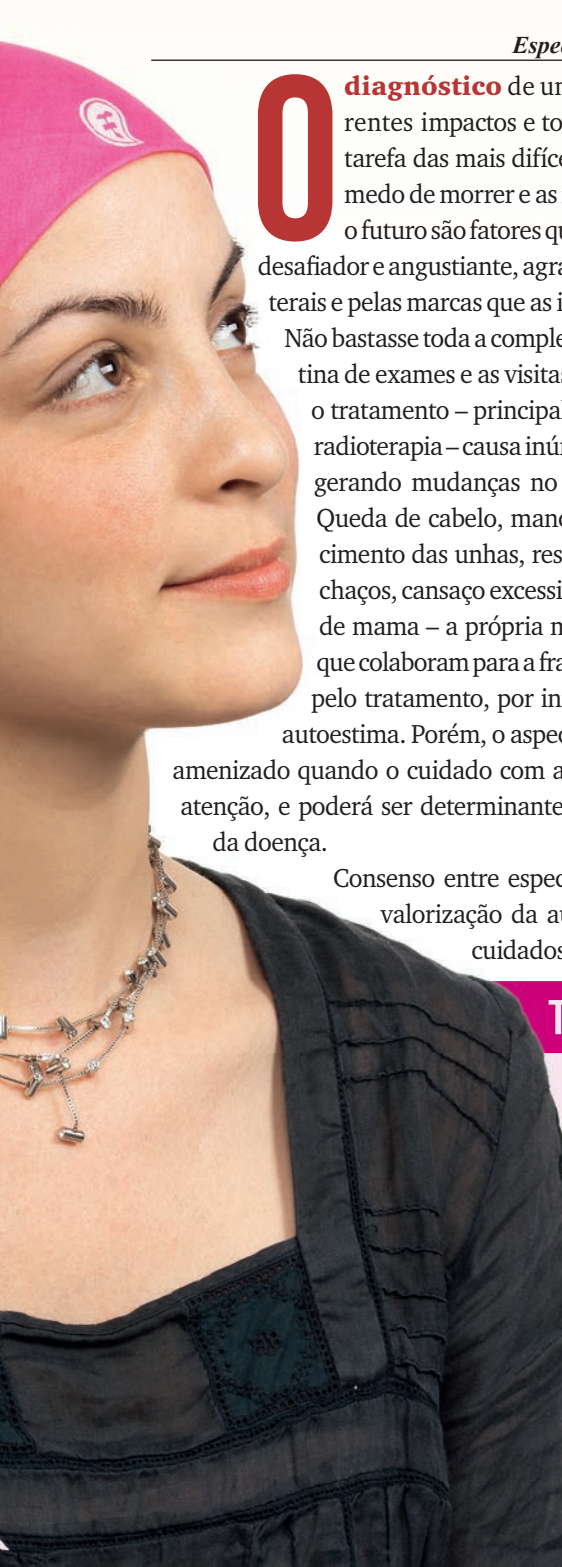
Segundo a psicóloga, buscar o bem-estar emocional é muito mais do que tratar da estética do paciente, pois significa proporcionar autoconhecimento, autoconfiança e um resgate da beleza natural em meio a um turbilhão de emoções. “A mulher precisa de tempo para aceitar e aprender a lidar com a doença. Para isso, o apoio familiar e profissional é essencial, pois incentiva o otimismo, encoraja a lutar, a melhorar a qualidade de vida e, principalmente, ajuda a paciente a se reencontrar como mulher. Isso certamente fará toda a diferença na vida e no tratamento contribuindo, inclusive, para prevenir casos de depressão, comuns no câncer”, comenta. Além dos atendimentos individuais e dos grupos de apoio, tão importantes para a troca de experiências, a maioria dos hospitais especializados oferece uma rede de atenção formada por médicos, nutricionistas, psicólogos, fonoaudiólogos e, ainda, profissionais de estética e beleza, que trabalham conjuntamente pela recuperação dos pacientes.

Com procedimentos e terapias que podem ser realizados em conjunto ou separadamente, de acordo com tipo de tumor, localização e tamanho, entre outros fatores, o tratamento oncológico, muitas vezes, deixa consequências visíveis também na

TATUAGEM SOLIDÁRIA PARA MULHERES MASTECTOMIZADAS

O cabelo cresce, as dores desaparecem e a ansiedade é superável, mas o tempo não cura todas as marcas deixadas pelo câncer de mama que, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), atingiu 59,7 mil novos casos no Brasil em 2018, o equivalente a 29,5% do total de mulheres acometidas por todos os tipos de neoplasia. A prevenção e o diagnóstico precoce são os maiores aliados para a cura, mas as sequelas podem ser inevitáveis. Para amenizar esse quadro, o artista plástico e tatuador paulista Miro Dantas utiliza tinta, agulha, competência e muito talento para fazer a micropigmentação da auréola e do mamilo de mulheres mastectomizadas. Se não esconde as imperfeições do corpo, a técnica pelo menos possibilita resgatar a autoestima de quem passou pela mastectomia e que, mesmo com a reconstrução das mamas, ainda precisa de um auxílio para se reconhecer como mulher novamente.

Criado em 2014, o projeto social ‘Uma Tatuagem Por Uma Vida Melhor’ já atendeu gratuitamente





Divulgação Hospital de Amor Barretos

KAMILA PANISSI



DOLORES GONZALEZ FABRA



Divulgação

MIRO DANTAS

pele, causando impacto negativo sobre a autoestima e interferindo no dia a dia. Pele irritada, manchada, ressecada e queimada, unhas descoladas e uma série de reações alérgicas são as principais queixas dos pacientes que, às vezes, de tão severas prejudicam ou adiam a sequência do tratamento. “Com o atendimento dermatológico e cosmiátrico gratuito, integral e individualizado para pacientes encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) conseguimos reduzir em mais de 80% o grau de sofrimento dessas pessoas, promovendo melhoras significativas na qualidade de vida e, consequentemente, na autoestima”, afirma a dermatologista Dolores Gonzalez Fabra, idealizadora e coordenadora do Ambulatório de Reabilitação Dermatocosmiátrica para Pacientes Oncológicos da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), no ABC paulista.

Criado em 2004 com a proposta pioneira de atendimento exclusivo à reabi-

litação dermatológica de pacientes oncológicos visando melhorar a qualidade de vida e minimizar os efeitos colaterais dos tratamentos, o Ambulatório atua com equipe multidisciplinar formada por dermatologistas e oncologistas assistentes, acadêmicos e residentes de Dermatologia. “Durante a vigência da terapia oncológica, é fundamental que o paciente receba tratamento para as consequências dermatológicas indesejadas, pois, além do impacto físico e emocional, algumas podem ser incapacitantes como a síndrome mão pé, que gera uma inflamação grave nessas regiões. Fala-se muito da queda do cabelo e de seu impacto na autoestima, mas pouco se diz da dor lancinante nas unhas que inflamam, descolam e se tornam um suplício para simples tarefas do dia a dia”, destaca. A médica enfatiza que esses e outros efeitos colaterais graves podem ser identificados, prevenidos ou minimizados com condutas dermatológi-

cas adequadas, mesmo durante a terapia oncológica.

Voluntários que atuam em grupos de apoio oferecem perucas, lenços (ensinam como usar com estilo), próteses mamárias externas, orientações de automaquiagem e manicure, cuidados com as roupas durante o tratamento, dicas de nutrição e micropigmentação de auréola e sobrancelhas. Profissionais de teatro e psicólogos complementam a equipe no processo de recuperação. “Esse é um trabalho desafiador que dá muita gratidão, pois conseguimos tornar menos dolorosa a vida dos pacientes, oferecendo apoio e condições para que enfrentem a doença de forma positiva, pensando em uma vida mais próxima possível do normal e na cura. Com esse trabalho esperamos inspirar outras instituições para uma atuação mais presente do dermatologista na equipe multidisciplinar oncológica, oferecendo suporte preventivo”, acentua a dermatologista.

Depositedphotos/BYDC01

cerca de 200 mulheres que venceram o câncer de mama. A ideia do tatuador é ser um apoio ao tratamento oncológico e contribuir para a recuperação da feminilidade e autoestima. “É incrível ver a recuperação da coragem de uma mulher que estava desacreditada. É emocionante participar desse momento e possibilitar que tenham de volta um pouco do que eram antes da doença para se sentirem mais completas. As mulheres saem do estúdio com a vida mudada, fazendo muitos planos e cheias de gratidão, o que é muito recompensador”, afirma Miro Dantas.

Desenvolvida pelo artista, a técnica consiste em tatuar o desenho da auréola na mama reconstruída para deixá-la o mais natural possível. “Fotografo e reproduzo o desenho de forma invertida e o

resultado é muito satisfatório. Esse é um trabalho sério, feito com muito profissionalismo, indicado por médicos e que tem inspirado outros artistas país afora”, acentua. O tatuador atende as mulheres mastectomizadas uma vez por semana através do projeto e doa a tatuagem para uma das mulheres da longa fila de espera, selecionada a partir de uma triagem que indica se a mama pode ser tatuada. Atualmente, diversos artistas de todo o Brasil oferecem atendimentos similares e a recomendação é optar por aqueles que trabalham com arte realista, que preferencialmente tenham parceria com hospitais e projetos sociais e que, acima de tudo, valorizem as histórias de luta e superação dessas mulheres. ♦

COMPLEXO INDUSTRIAL DE LORENA COMPLETA 20 ANOS



FÁBRICA DA YAKULT PRODUZ TODO O PORTFÓLIO NO BRASIL, É UMA DAS MAIORES E MAIS MODERNAS DO GRUPO E PASSA POR MODERNIZAÇÃO

Adenilde Bringlel

Com aproximadamente 40 mil m² de área construída (440 mil m² de área total), o Complexo Industrial da Yakult do Brasil, localizado em Lorena, no Vale do Paraíba, interior de São Paulo, abriga uma das maiores fábricas do Grupo no mundo (em área construída) e uma das únicas a produzir uma diversidade de produtos em um mesmo site industrial. Ao completar 20 anos, em abril de 2019, o Complexo Industrial passa por um novo processo de modernização e otimização das instalações e dos equipamentos, com investimento de R\$ 60 milhões e conclusão prevista para 2022.

Única unidade fabril da multinacional japonesa na América do Sul, a maior parte dos produtos fabricados em Lorena é direcionada para atender o mercado brasileiro e uma pequena parcela é exportada para o Uruguai. “Esse novo investimento na fábrica será direcionado para a modernização dos tanques utilizados para a produção das três versões de leite fermenta-

do: Leite Fermentado Yakult, Yakult 40 e Yakult 40 *light*, além de melhoria do sistema de ventilação e drenagem da fábrica”, detalha o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto.

O Complexo Industrial, que começou a funcionar em 1999 com a produção de Leite Fermentado Yakult e Yakult 40, Suco de Maçã Yakult, bebida à base de extrato de soja Tonyu e bebida láctea fermentada com suco de frutas Yodel, recebeu a primeira ampliação em 2013, com investimentos de R\$ 40 milhões. Na época, a Yakult transferiu a produção de três linhas de produtos que ainda funcionavam na primeira unidade industrial da empresa no País, instalada em 1968 em São Bernardo do Campo, no ABC paulista: sobremesa láctea fermentada Sofyl e alimentos adicionados de nutrientes essenciais Taffman-EX e Hiline F, concentrando tudo em um único site.

A planta industrial inaugurada em 2013 transformou a fábrica em uma das maiores e mais modernas da multinacional em nível global. “Essa primeira ampliação nos permitiu concentrar a produção do portfólio em uma única fábrica e, com isso, melhorar a logística de distribuição dos produtos e ganhar em agilidade”, acentua o presidente. Naquele ano, além das máquinas e equipamentos, a empresa também transferiu para Lorena a árvore de cânfora que é um símbolo para a empresa, pois foi plantada no aniversário de 10 anos da unidade de São Bernardo do Campo pelo fundador da Yakult, o médico e pesquisador Minoru Shirota.



Em 2016, a filial brasileira da Yakult investiu aproximadamente R\$ 50 milhões em tecnologia para o lançamento do Yakult 40 *light*, um leite fermentado com apenas 30kcal e sem adição de açúcar. Para isso, uma nova linha de produção, com equipamentos de alta tecnologia, foi construída no Complexo Industrial de Lorena. “Desenvolvemos intensas pesquisas no Instituto Central Yakult, em Tóquio, com o que há de mais moderno em biotecnologia, para viabilizar o *Lactobacillus casei* Shirota em um produto com redução de calorias”, lembra o presidente executivo da Yakult do Brasil, Eishin Shimada.

CENTRALIZAÇÃO

Todo o portfólio da empresa é produzido no Complexo Industrial de Lorena: Leite Fermentado Yakult, Yakult 40, Yakult 40 *light* e sobremesa láctea fermentada Sofyl – todos com o exclusivo probiótico *L. casei* Shirota –, bebida à base de extrato de soja Tonyu, bebida láctea fermentada Yodel, Suco de Maçã Yakult e alimentos adicionados de nutrientes essenciais Hiline F e Taffman-EX. A fábrica opera com aproximadamente 380 empregados.



CERTIFICAÇÕES GARANTEM A SEGURANÇA DOS PRODUTOS

Em janeiro de 2019, o Complexo Industrial de Lorena recebeu a certificação internacional ISO 22.000:2005, que envolve todas as linhas de produtos acabados, desde o recebimento das matérias-primas até a expedição, garantindo a adequação do Sistema de Gestão da Segurança dos Alimentos à norma certificada. A empresa certificadora é a DNV GL, com sede na Noruega. Com a certificação, a empresa define seu sistema de gestão atendendo aos quatro pilares da norma: Comunicação Interativa, Gestão de Sistema, Programa de Pré-requisitos e Princípios de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle.

O presidente Atsushi Nemoto ressalta que a certificação foi um passo importante para finalizar as comemorações dos 50 anos da Yakult no Brasil, completados em outubro de 2018. “Para iniciar esta nova fase, a Yakult estabeleceu um sistema que garante o fornecimento de alimentos seguros e saudáveis com objetivo de manter e fortalecer ainda mais a relação de confiança com os clientes”, reforça. A fábrica estava certificada desde 2004 em HACCP (Hazard Analysis Critical Control) – ferramenta que permite identificar e controlar perigos de segurança dos alimentos nas linhas de produção – que foi substituída pela ISO 22.000:2005 por ser uma certificação ainda mais abrangente.

A multinacional tem como ponto forte o cuidado com a qualidade dos produtos, e a implantação do Sistema de Gestão no Complexo Industrial envolveu uma mudança de cultura, com a reestruturação da forma de trabalhar seguindo as diretrizes definidas na Política de Segurança dos Alimentos. “Para isso, investimos em treinamento e informação para o comprometimento de todos os funcionários com os novos conceitos de gestão. Com esse grande investimento para a renovação da fábrica vamos fortalecer ainda mais a estrutura e o sistema de produção”, acrescenta o presidente. ♦

UM PAÍS DE CONTRASTES

O MARROCOS RESERVA AOS VISITANTES UMA EXPERIÊNCIA ÚNICA, QUE VAI DA AGITAÇÃO DAS MEDINAS À IMENSIDÃO SILENCIOSA DO DESERTO

Adenilde Bringel

Localizado na costa norte da África, o Marrocos é um país recheado de contrastes e com grande variedade natural e arquitetônica, que convida o turista a entrar na história ao visitar as movimentadas cidades muradas – medinas –, aventurar-se pelas areias vermelhas do deserto do Saara, deliciar-se em praias paradisíacas e até esquiar na região montanhosa, que está 2 mil metros acima do nível do mar. Embora Marrakech seja a mais conhecida das cidades marroquinas, o país possui outros atrativos em meio a uma ampla diversidade de paisagens naturais, monumentos tombados pela Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura (Unesco), aldeias remotas e lindas cidades imperiais.

MARRAKECH

Fundada em 1062, Marrakech está a 200km da costa e era um local de parada das caravanas que traziam sementes de tâmaras e especiarias, entre os anos 7º e 8º, quando Marrocos ainda não existia como país. Considerada uma das mais famosas atrações de todo o continente africano, a ‘Cidade Vermelha’ – chamada assim por causa da cor das casas, que lembra as areias do Saara – é a mais turística e exótica cidade do Marrocos. Marrakech possui 300 mesquitas e uma Medina de 1.200 anos cercada por 20km de muralha e onde vivem cerca de 200 mil habitantes. A cidade murada é um verdadeiro labirinto, com ruelas estreitas e inúmeras lojinhas que vendem todo tipo de produto – de carnes e especiarias a roupas e objetos de decoração – com muitas moradias, entre as quais os riads (casas tradicionais marroquinas com a essência arquitetônica de zonas antigas, sempre com um jardim ou pátio central) e antigos palácios que abrigam restaurantes ou salões para festas. O turista que ficar hospedado em um riad vai desfrutar de um local histórico dentro da Medina, transformado em hotel de charme.

A Jemaa el-Fna (que significa ‘onde tudo acabava’ em árabe), praça central de Marrakech e alma da cidade, está rodeada de lojas, bares e restaurantes. No local, o turista vai encontrar encantadores

Vale a pena conhecer a emblemática capital, Rabat; visitar a histórica Fez e sua imensa Medina; e passar uns dias na agitada e litorânea Casablanca, onde está a maior mesquita do país e a segunda maior do mundo. Se houver tempo, Marrocos reserva muitas outras surpresas em cidades como Ouarzazate e Midelt. Percorrer as estradas que permeiam o Vale do Atlas pode ser uma experiência inesquecível. Em meio a uma paisagem de pedras, rios secos e montanhas desérticas surgem oásis com palmeiras imensas e incontáveis oliveiras, além de habitações simples (Kashba), quase bíblicas, e grandes cidades. Esse país de maioria muçulmana que combina características do mundo árabe, berbere (povos nativos) e europeu tem uma população cordial e hospitaleira que recebe muito bem os turistas de todas as partes do mundo.

de serpentes em meio a barracas com vasta opção de frutas (damascos, romãs, nêspers, cerejas, laranjas, tâmaras, figos, castanhas), especiarias, temperos, artesanatos, roupas, calçados, flores e muito mais. Embora as mesquitas não sejam abertas à visitação, na Koutoubia há um bonito jardim público. Outro ponto turístico é o Jardim de Menara, de onde se avista o impressionante sistema montanhoso do Atlas. Ao lado do edifício central há um lago artificial criado no século 12 que serve para recolher a água do degelo do Monte Atlas e regar os mais de 100 hectares de oliveiras e o jardim.

O Palácio Bahia (O Belo), começou a ser construído em 1860 e passou por grandes reformas e ampliações no final do século 19. Considerado um dos principais monumentos do patrimônio cultural do país e um dos principais locais de turismo em Marrocos, o palácio tem decoração majestosa em estilo árabe-andaluz. Já o Jardim Majorelle é um oásis botânico criado pelo pintor francês Jacques Majorelle, que era apaixonado pelo mundo árabe. Em 1980, o estilista Yves Saint Laurent e seu companheiro, Pierre Bergé, restauraram o belo jardim, que está repleto de plantas tropicais e inúmeras espécies de cactus. Além disso, há um museu berbere, pavilhões em amarelo e azul anil e um memorial aos últimos proprietários.

Fotos: Adenilde Bringel



JARDIM MAJORELLE



PRAÇA JEMAA EL-FNA



PALÁCIO BAHIA



MUSEU DO CINEMA



TOUDGHA EL OULIA



SAARA

OUARZAZATE

Conhecida como porta de entrada para o deserto do Saara, a cidade está situada no Alto Atlas, a mais de 1.100 metros de altitude. Também chamada de 'cidade do cinema', Ouarzazate abriga dois estúdios famosos onde foram gravados clássicos de Hollywood como Laurence da Arábia, Ben Hur, Cleópatra, Gladiador, A Múmia e Babel, entre muitos outros. O Museu do Cinema, no centro da cidade, guarda peças de produções clássicas e ainda é usado para locação. O ideal é fazer a visita guiada (os guias locais geralmente falam francês, árabe, inglês e até um pouco de português), para não perder nenhum detalhe. A cerca de 30km está o complexo de montanhas da comuna de Ait Sedrate Jbel El Soufla, com uma estrada repleta de curvas em cotovelo. Mais adiante, em Toudgha El Oulia, uma cadeia de montanhas de altura impressionante forma uma imensa garganta.

MERZOUGA – EL TAOUS – ARFOUD

Em Meknès-Tafilalet está o 'portal do deserto do Saara', onde começa oficialmente a região desértica mais emblemática do planeta. A grande aventura é ir de camelo até os acampamentos no deserto pelas Dunas de Merzouga, acompanhando o pôr do sol, e se surpreender com o conforto e a estrutura das tendas, repletas de tapetes e decoradas com objetos típicos da região. Assistir ao nascer do sol das areias frias do Saara, às 5h30, é outra experiência inesquecível. Ao passar pela cidade de Arfoud o turista vai se impressionar com as empresas que exploram os fósseis de animais do deserto, extraídos de um tipo raro de mármore negro e esculpidos em três dimensões. A cidade também é uma grande produtora de tâmaras.



AZROU

MIDELT – IFRANE

O Marrocos é um dos poucos países do mundo onde se pode dormir no deserto e, algumas dezenas de quilômetros depois, esquiar na neve no inverno. Longe do mar, as cidades de Middel e Ifrane possuem relevos que criam um cenário de calma e serenidade, em meio a cedros e abetos que contrastam com vales de carvalhos, tamareiras e oliveiras. Ifrane é a estação de ski dos marroquinos, uma simpática cidade que lembra a arquitetura suíça. Ao passar por Azrou, o turista poderá ver macacos à solta na floresta de cedros.

FEZ

Segunda maior cidade do Marrocos, Fez tem largas avenidas, muito trânsito e um calçadão repleto de palmeiras – chamado de Champs Elysee, por lembrar a famosa avenida de Paris. A grande atração de Fez é a Medina, a mais antiga da África e maior do mundo árabe. Na cidade murada fundada no ano 808 há 9,4 mil ruelas, 83 mil tendas onde se vende de carnes a joias em ouro e brilhantes, 14 portas de entrada e saída e 70 mil moradores. No local não entram carros ou motos – só burros e mulas. Dentro da Medina está instalada a primeira universidade da África, datada do ano 814 (hoje é uma mesquita). Patrimônio universal da humanidade pela Unesco, a Medina não deve ser visitada sem um guia local, pois é fácil se perder. Outro ponto turístico de Fez é o Palácio Real, com sete impressionantes portas de cedro maciço recobertas de lâminas de bronze e contornadas com milhares de pequenos azulejos de cerâmica, em que predominam as cores azul, de Fez, e verde, do Islã. O Palácio não é aberto à visitação.

RABAT – CASABLANCA

A capital do Marrocos é uma cidade litorânea muito bonita e arborizada. O ponto turístico mais procurado é o Mausoléu de Mohamed V, que é aberto à visitação (pago). O local, que abrigava uma mesquita construída no século 13 e destruída por um grande terremoto em 1756 (que atingiu de Lisboa ao norte da África), ainda preserva as antigas colunas da construção original em um grande pátio externo. Na entrada da área aberta ficam dois soldados montados, muito cordiais e que permitem ser fotografados. O centro histórico de Rabat também é Patrimônio da Humanidade.

Capital industrial do Marrocos, Casablanca ficou mundialmente conhecida devido ao filme de mesmo nome, produzido em 1942 por Hollywood. A grandiosa Mesquita Hassan II, construída entre 1986 e 1993, domina a paisagem da orla da cidade e é o ponto turístico mais procurado. Com todos os problemas das grandes cidades, Casablanca tem um trânsito intenso e uma vida noturna agitada. O Rick's Cafe é uma réplica do cenário do famoso café que dá vida ao icônico filme Casablanca. O local mantém um restaurante e um bar. Vale a visita! ♦

A MEDINA DE FEZ, A MAIS ANTIGA DA ÁFRICA, TEM 14 PORTAS



MESQUITA HASSAN II – CASABLANCA



MAUSOLÉU DE MOHAMED V – RABAT





QUER RECEBER A REVISTA?

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

Para os que já recebem, é importante manter o cadastro com os dados atualizados. Todas as edições estão disponíveis no site www.yakult.com.br

OPINIÃO

"Sou professora de Educação Física e proprietária de uma academia de natação, hidroginástica e fitness aquático. Conheci a revista Super Saudável com minha médica e adorei. Parabéns pelas matérias! Adorei os artigos científicos e vou disponibilizar a revista para os meus alunos."

Iracelis M. Varea Gonçalves
Londrina – PR.

"Gosto muito dos artigos que publicam na revista. Procuo deixar disponível para meus pacientes na sala de espera somente conteúdos que

acrescentem informações confiáveis sobre cuidados com a saúde, como é o caso da revista Super Saudável."

Dra. Cristina H. Yui
São Paulo – SP.

"Sou professora de Microbiologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins e, lecionando a minha disciplina, falo muito sobre os probióticos e a sua ação no sistema gastrointestinal. Fiquei interessada em assinar a revista Super Saudável."

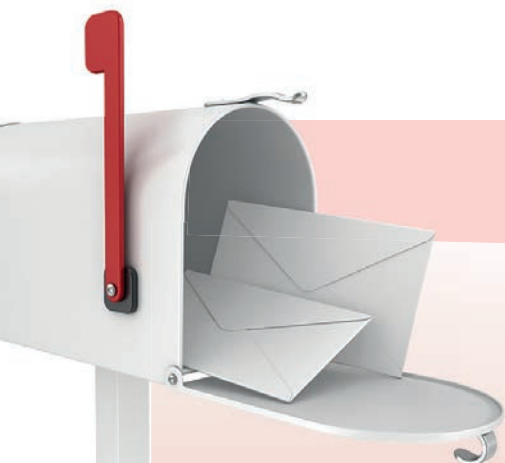
Dra. Juliana Fonseca Moreira da Silva
Palmas – TO.

"Conheci a revista Super Saudável pelo site na internet e, embora não seja profissional da área da saúde, tenho muito interesse em ler as matérias e aprofundar meus conhecimentos sobre os assuntos abordados na revista."

Michael Andre
Dores do Turvo – MG.

"Gostaria de receber a revista Super Saudável, pois trabalho na área e preciso estar sempre atualizada."

Denize M. Ronda
São Paulo – SP.



CARTAS PARA A REDAÇÃO

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

ESCREVA PARA:

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

MANDE E-MAIL PARA: adbringel@companhiadeimprensa.com.br

LIGUE PARA: (11) 4432-4000

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

Sempre ao seu alcance. *Mais equilíbrio no seu dia a dia.*

HILINE F é um alimento especialmente desenvolvido para mulheres, formulado com nutrientes essenciais com alto teor de fibra e ferro.



Rico em fibras

Apenas 30 kcal



TAFFMAN-EX é um alimento adicionado de **nutrientes essenciais** de **baixa caloria** (40 kcal/110ml), rico em vitaminas **A, B1, B2, B6, B12, C e E, Pantotenato de Cálcio e Nicotinamida.**

Feito com ingredientes selecionados, **TAFFMAN-EX** ajuda a **recuperar** a disposição e os **nutrientes perdidos** no dia a dia.

Saúde Global em Harmonia

Yakult

TENHA UMA VIDA MAIS SAUDÁVEL COM YAKULT.

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

Qual é o seu Yakult?



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



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



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



*microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. (FAO/OMS 2001)

Para um amanhã mais saudável, Yakult hoje.

Saúde Global em Harmonia

Yakult