

EDITORIAL

Dra. Viviane Ferre de Souza Rodrigues

ARTIGOS

DISBIOSE DO TRATO GASTROINTESTINAL E DOENÇA DE ALZHEIMER:

Revisão integrativa

Leticia Baciuk-Souza, Dra. Erica Passos Baciuk, Dra. Marízia Do Amaral Toma

Páginas – 02 a 18

GERONTOTECNOLOGIA E INCLUSÃO DIGITAL: PROMOVENDO A CONECTIVIDADE E A PARTICIPAÇÃO ATIVA DAS PESSOAS IDOSAS NA ERA DIGITAL

Alexandro Marcos Menegocio, Dienifer Mayara Pereira Rosa, Mariana Doria
Guimarães Santaliestra

Páginas – 19 a 27

USO OFF LABEL DO DIMESILATO LIXDEXANFETAMINA: REVISÃO INTEGRATIVA

Julya Rebellato e Silva , Isabella Stuchi da Silva, Thaís Maria Tonini Masotti,
Ana Letícia Barboza , André Lisboa Rennó

Páginas – 28 a 38

INTELLECTUS SAÚDE – REVISTA ACADÊMICA DIGITAL

Volume 01 – 2024

Revista Científica do Grupo UniEduk: Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ) e Centro Universitário Max Planck (UniMAX).

Publicação eletrônica de periodicidade semestral.

Editor Chefe:

Prof. Dr. Hércules Domingues da Silva

Conselheira Chefe:

Prof^a. Dr^a. Viviane Ferrede Souza Rodrigues

Conselheiros:

Prof^a. Dr^a. Amanda Oliva Gobato

Prof^a. Dr^a. Erica Baciuk Karina Colombero Peres

Prof^a. Dr^a. Livia Giubilei

Prof. Dr. Luis Henrique Romano

Prof^a. Dr^a. Michelle Pedroza Jorge

Prof^a. Dr^a. Natália Amaral Hildebrand

Prof^a. Dr^a. Patrícia Cristina Ferro Lopes

Prof^a. Dr^a. Rosemeire Bueno

Prof. Dr. Taiguara Bertelli Costa

Prof^a. Dr^a. Vanessa Cristina Cabrelon Jusevicius

Equipe Técnica:

Drieli Daniana Rodrigues dos Santos

Mozar Vivas Neto

**DISBIOSE DO TRATO GASTROINTESTINAL E DOENÇA DE
ALZHEIMER: Revisão Integrativa**
Dysbiosis of the gastrointestinal tract and Alzheimer disease:
integrative review

BACIUK, Letícia Souza

Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Fundação Lusíada

BACIUK, Erica Passos

Centro Universitário de Jaguariúna - UniFAJ

TOMA, Marízia do Amaral

Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Fundação Lusíada

Resumo: Esta revisão integrativa teve por objetivo verificar as associações possíveis entre disbiose intestinal e Doença de Alzheimer (DA). Foi realizada busca sistematizada nas bases de dados Medline, Lilacs, PubMed e Scielo, com os termos *Alzheimer's disease*, *Gut microbiota* e *Neuroinflammation*. Os pacientes com DA têm diferenças significativas na taxonomia microbiana intestinal. Dentre os mecanismos envolvidos na patogênese estão: liberação de moduladores inflamatórios, proteína beta-amilóide (A β) e outras substâncias neurotóxicas, que induzem a neuroinflamação; aumento da permeabilidade das membranas no trato gastrointestinal e na barreira hematoencefálica, facilitando o aumento da agregação A β e lipopolissacarídeos, redução de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e baixos níveis de ácido γ -aminobutírico (GABA); excitotoxicidade do glutamato associada à neurodegeneração tardia; diferença nos níveis de aminoácidos e SCFAs, associando o *APOE4* à DA. Conclui-se que os principais mecanismos de associação entre disbiose e DA envolvem acúmulo de A β e emaranhados neurofibrilares, astrogliose associada à ativação microglial, neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos. Apesar da disbiose ser associada a fatores genéticos, tem aumentado o número de estudos relacionando-a a fatores comportamentais como dieta, uso excessivo de antibióticos e disfunções metabólicas passíveis de controle.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Doença de Alzheimer; Neuroinflamação.

Abstract: This integrative review aimed to verify possible associations between intestinal dysbiosis and Alzheimer's Disease (AD). A systematic search was conducted in the Medline, Lilacs, PubMed and Scielo databases using the terms "Alzheimer's disease," "Gut microbiota," and "Neuroinflammation." Patients with AD exhibit significant differences in gut microbial taxonomy. The mechanisms involved in pathogenesis include the release of inflammatory modulators, beta-amyloid protein (A β), and other neurotoxic substances, which induce neuroinflammation; increased permeability of membranes in the gastrointestinal tract and the blood-brain barrier, facilitating the increase of A β aggregation and lipopolysaccharides, reduction of short-chain fatty acids (SCFAs), and low levels of gamma-aminobutyric acid (GABA); glutamate excitotoxicity associated with late-onset neurodegeneration; differences in amino acid and SCFA levels, linking APOE4 to AD. It is concluded that the main mechanisms associating dysbiosis and AD involve A β accumulation and neurofibrillary tangles, astrogliosis associated with microglial activation, neuroinflammation, oxidative stress, and damage to cholinergic neurons. Despite dysbiosis being linked to genetic factors, the number of studies relating it to behavioral factors such as diet, excessive antibiotic use, and controllable metabolic dysfunctions has increased.

Keywords: Gut microbiota; Alzheimer's disease; Neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das causas mais comuns de morte por demência, e aumenta com o avanço da idade (APOSTOLOVA, 2016). Entender a doença é desafiante para clínicos e pesquisadores. As características da DA resultam de dois tipos de alterações neuropatológicas: as lesões positivas, caracterizadas por placas amilóides devido ao acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) e os emaranhados neurofibrilares (NFTs); e as lesões negativas, envolvem perdas associadas à ativação microglial e angiopatia amilóide cerebral, levando à neurodegeneração neural e sináptica (CUBINKOVA *et.al.*, 2018).

Nas últimas décadas várias hipóteses têm sido investigadas no sentido de compreender a fisiopatologia da DA, sendo elas: genéticas; amiloide e oligomérica; NFTs; colinérgica; disfunção glutamatérgica; metálica; diabetes tipo 3 e inflamatória- infecciosa (JU e TAM, 2022; EMRANI *et.al.*, 2020; BREIJYEH e KARAMAN, 2020; GRUENDLER *et.al.*, 2020; CUBINKOVA *et.al.*, 2018; LANE *et.al.*, 2018; HAMPEL *et.al.*, 2018; CALSOLARO e EDISON, 2016).

A nova hipótese da DA é a associada ao eixo intestino cérebro,

explicadas principalmente pela comunicação neural entre as estruturas. A comunicação neural autonômica ocorre através do sistema nervoso parassimpático, via nervo vago, e sistema nervoso simpático, via gânglios pré-vertebrais, além do sistema nervoso entérico (SNE), subdivisão do sistema nervoso autônomo que controla diretamente o trato gastrointestinal (TGI) (KHLEVNER *et.al.*, 2018).

Nessa comunicação neural existem pelo menos cinco indicadores de respostas do intestino para o cérebro, que são: moléculas derivadas da microbiota intestinal, por exemplo, lipopolissacarídeos (LPS) e estimulantes imunológicos relacionados, metabólitos de triptofano e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs); mediadores imunológicos, como citocinas pró-inflamatórias; hormônios intestinais, do tipo glucagon e peptídeo YY; neurônios aferentes vagais e neurônios aferentes espinhais (HOLZER *et.al.*, 2012; FARZI *et.al.*, 2018).

Visto que essa interação é bidirecional, existem quatro mecanismos que fazem a comunicação reversa, cérebro intestino, como os neurônios eferentes parassimpáticos, neurônios eferentes simpáticos, fatores neuroendócrinos que envolvem a medula adrenal e fatores neuroendócrinos que envolvem o sistema nervoso e córtex adrenal (FARZI *et.al.*, 2018).

Diferentes estudos revelam que os microrganismos probióticos intestinais estão aptos a produzirem substâncias neuro ativas que exercem influência sobre o eixo cérebro intestino, como microrganismos do gênero *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* na produção de Noradrenalina; a *Candida*, o *Streptococcus*, a *Escherichia* e o *Enterococcus*, na Serotonina; o *Bacillus* e a *Serratia*, na Dopamina; e o *Lactobacillus* na produção da Acetilcolina. Além de bactérias Gram-positivas produzirem SCFAs e metabolizarem o glutamato em ácido γ -aminobutírico (GABA), ambos com efeitos anti-inflamatórios locais, e cruzando a barreira hemato encefálica (BHE), podem explicar a relação microbiota e córtex cerebral (CRYAN *et.al.*, 2019).

Nesse contexto, estudos demonstraram que vias ativadas por produtos da microbiota são necessárias para o correto funcionamento fisiológico do cérebro. Assim como doenças cerebrais alteram a neuroquímica do SNE, o funcionamento do sistema imunológico e a própria microbiota.

Alterações na composição da microbiota, quantitativas e qualitativas, conhecidas como disbiose, contribuem para diversos distúrbios neurodegenerativos, como a DA (CHIDAMBARAM *et.al.*, 2021). Entretanto, a disbiose não é causada por um único fator devido à resiliência intrínseca da microbiota intestinal. Fatores que influenciam sua composição incluem dieta, medicamentos, mucosa intestinal, sistema imunológico e a própria microbiota. Associados a fatores agravantes como estresse oxidativo e bacteriocinas, esses elementos exacerbam as mudanças levando à disbiose (WEISS e HENNET, 2017).

A disbiose pode causar condições inflamatórias através de três principais mecanismos: a diminuição de bactérias anti-inflamatórias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, a produção excessiva de moléculas nocivas, e disfunções na barreira intestinal e na BHE (GIOVANNINI *et.al.*, 2021). Diferentes estressores podem aumentar os níveis de catecolaminas no intestino e junto com metabólitos intestinais e substâncias neuroativas, sinalizar para o hospedeiro, via receptores intestinais e vias neurócrinas para alvos fora do TGI, como o cérebro (MAYER *et.al.*, 2015).

A disbiose está também associada a condições como resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão, obesidade, sendo consideradas possíveis fatores etiológicos para a DA (GIOVANNINI *et.al.*, 2021).

Nesse contexto, o objetivo desta revisão integrativa foi investigar a associação entre a disbiose do TGI e a DA.

DESENVOLVIMENTO

Metodologia

Foram realizadas buscas sistemáticas na literatura utilizando as bases de dados PubMed, Medline, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Lilacs (BVS). Os descritores utilizados para a busca foram “Alzheimer’s disease” AND “Gut microbiota” AND “Neuroinflammation”. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (I) Artigo original, revisão sistemática e metanálise, disponíveis eletronicamente; (II) Publicados de 2017 a 2024; (III) Revisados em Pares; (IV) que descrevem os

mecanismos moleculares que envolvem alteração da microbiota intestinal e a doença de Alzheimer. Foram excluídos: (I) artigos não relacionados diretamente com doença de Alzheimer; (II) artigos que envolvem tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada de julho de 2021 a fevereiro de 2022 e em setembro de 2024, de forma independente por dois pesquisadores, recuperou 613 artigos. Desses, 14 foram incluídos nesta revisão integrativa (Figura 1).

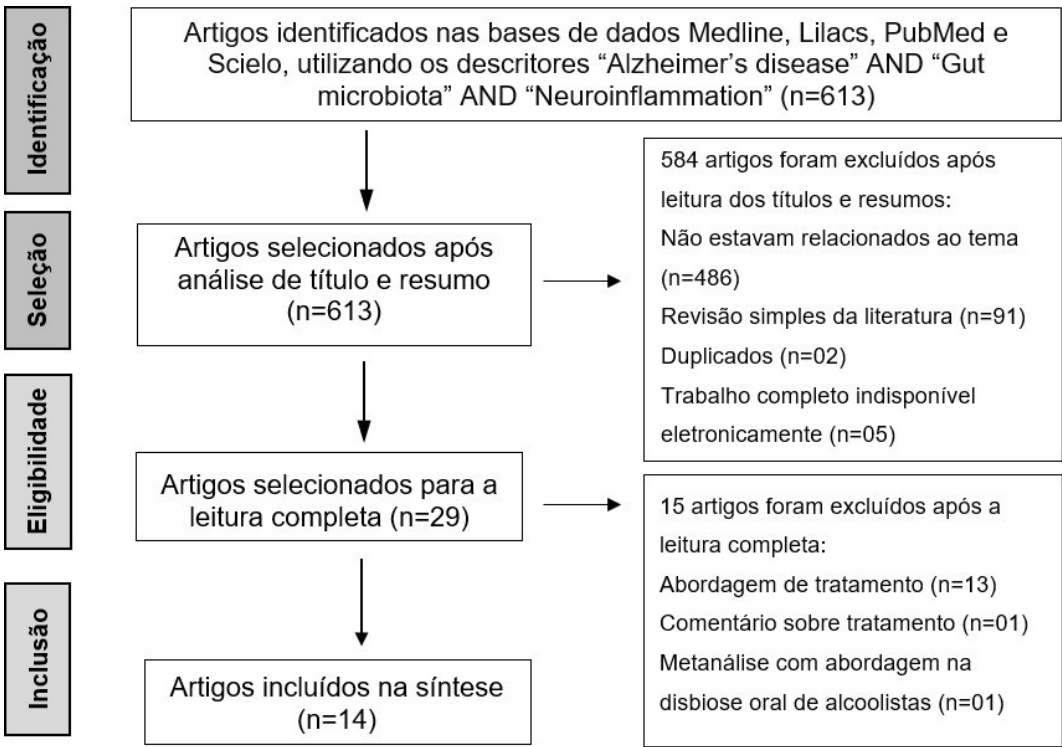


Figura 1: Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Dos 14 artigos, um foi ensaio clínico randomizado (JANSSENS *et.al.*, 2021), dois ensaios clínicos (JI *et.al.*, 2024; ANGIOLILLO *et.al.*, 2021), um estudo de coorte (TRAN *et.al.*, 2019), um ensaio experimental (REILLY *et.al.*, 2020), oito revisões sistemáticas (HUANG, 2022; EKUNDAYO *et.al.*, 2021; NAGU *et.al.*, 2021; WIECKOWSKA-GACEK *et.al.*, 2021; ZHANG *et.al.*, 2021; CHANG *et.al.*, 2020; DOULBERIS *et.al.*, 2020; TICINESI *et.al.*, 2018) e um metanálise (PALEY *et.al.*, 2019).

Alguns autores destacam o papel crítico da imunidade na patogênese da DA, apresentando diferenças significativas na taxonomia microbiana intestinal, com diminuição de Firmicutes e Actinobacteria, Clostridiaceae, Lachnospiraceae e Rikenellaceae, e aumento de espécies de Bacteroidetes, Proteobacteria, Bifidobacterium e Phascolarctobacterium, em comparação com controles saudáveis pareados por idade, que podem levar a alterações neuronais características da DA (HUNG *et.al.*, 2022; ROTH *et.al.*, 2021).

Infecções Bacterianas e Doença de Alzheimer

Ekundayo *et.al.* (2021) alertam que altas concentrações de antibióticos podem suprimir o sistema imunológico e alterar a barreira gastrointestinal (BGI), levando à neuroinflamação característica da DA. Bactérias como *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* e *Escherichia coli* produzem A β eneurotoxinas que, passando pelo sistema nervoso central (SNC) através da BGI comprometida, causam neuroinflamação e lesão neuronal. A produção excessiva de GABA por actinobactérias também prejudica sinapses glutamatérgicas, resultando em depressão e problemas de memória. Chang *et.al.* (2020) relataram que a disbiose intestinal afeta o metabolismo do glutamato, promovendo sinalização inadequada do receptor NMDA pelo excesso de excitabilidade e consequente neurodegeneração tardia associada à DA.

Jianga *et.al.* (2017) destacam que há aumento na excreção de LPS bacteriano e proteína A β pelo microbioma intestinal com o envelhecimento. Esses passam pela BGI e BHE, mais permeáveis no idoso, promovendo a formação de placas amilóides no cérebro (TICINESI *et.al.*, 2018). Zhao *et.al.* (2017) encontraram níveis elevados de LPS no cérebro dos pacientes com DA, se comparados com indivíduos da mesma idade.

Nagu *et.al.* (2021) indicaram que *E.coli* aumenta a deposição de α -sinucleína no intestino e no cérebro de ratos, aumentando o nível de vários moduladores inflamatórios, como TLR2, TNF e Il-6, esses neuromoduladores ativam a microglia levando à neuroinflamação. Janssens *et.al.* (2021) descreveram o peptídeo "*QuorumSensing*" (QSPs) produzido no intestino por

Bacillus cereus, que atravessa a BHE e induz à expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF α) e ROS, aumentando a ativação da microglia, causando neuroinflamação.

Ji *et.al.* (2024), por meio da randomização mendeliana, estudaram microbiota intestinal, citocinas e cinco tipos de demência, dentre elas a DA. Foram selecionados 2.774 polimorfismos de nucleotídeo único como variáveis instrumentais. A análise realizada sugeriu que a previsão genética de três microbiotas intestinais (gêneros *Allisonella*, *Lachnospiraceae* FCS020 e *Sellimonas*) estava associada a risco aumentado de DA. Outras três (família *Defluviitaleaceae*, gênero *Anaerotruncus* e ordem *Bacillales*) foram associadas à diminuição do risco de DA. O fator inibidor da migração de macrófagos e o fator básico de crescimento de fibroblastos aumentaram significativamente a incidência de DA. Concluíram que as citocinas não foram os fatores mediadores da microbiota intestinal para a DA.

Angiolillo *et.al.* (2021) descobriram alterações nos níveis de imunoglobulina anti-Gal (fração albumina/gamaglobulina) em pacientes com DA, sugerindo que aumento da imunoglobulina IgA é crucial para a ativação de neutrófilos e microglia, e que a redução da IgM promove o aumento da quantidade dos peptídeos amiloides.

Roth *et.al.* (2021) associaram a DA à redução de triptofano (TPH) circulante e aumento das razões quinurenina/TPH, relacionadas a piores desempenhos cognitivos. O TPH é aminoácido essencial encontrado principalmente em alimentos proteicos, serve como único substrato para a síntese de serotonina. A serotonina, fundamental no reflexo secretomotor, induz a atividade neuronal produtora de peptídeo vasoativo e, tanto no SNC quanto no SNE, atua como mediador essencial no desenvolvimento e na função dos sistemas nervosos, que incluem humor (depressão e ansiedade) e cognição (KHLEVNER *et.al.*, 2018).

Doulberis *et.al.* (2020) analisaram a diversidade da microbiota gastrointestinal e sua influência na patofisiologia da DA, por meio da modulação das concentrações de SCFA. O *Helicobacter pylori* foi identificado como capaz de promover agregação plaquetária e produção de metabólitos reativos de oxigênio.

Zhang *et.al.* (2021) destacam na microbiota intestinal a relação entre deposição de A β e hiperfosforilação da proteína tau, desencadeando mais respostas inflamatórias na DA. Paley *et.al.* (2019) investigaram a prevalência da sequência bacteriana ADAS em pacientes com DA, particularmente em índios americanos, sugerindo que a maioria das bioaminas produzidas pela microbiota (histamina, triptamina, tiramina, feniletilamina, cadaverina, putrescina, agmatina, espermidina) são citotóxicas e aumentam os riscos para a DA.

Além de infecções bacterianas, o vírus Herpes simplex (HSV-1) e o herpes vírus humano 6 (HHV-6) também estão envolvidos na patogênese da DA, promovendo agregações e lesões no cérebro (EKUNDAYO *et.al.*, 2021).

Defeitos Metabólicos Induzidos por Dieta e DA

Huang (2022), revisou de maneira sistemática a microbiota intestinal como um regulador chave da resistência à insulina. Constatou que a microbiota, além de produzir metabólitos benéficos como triacilglicerol, também é fonte de endotoxinas que desencadeiam atividades inflamatórias, resultando em resistência à insulina. Porém, refere que muitas questões relacionadas à elucidação dos mecanismos potenciais ainda permanecem sem resposta. Já, Reilly *et.al.* (2020) conduziram um estudo experimental com camundongos heterozigotos 5xFAD (modelo de DA) para investigar os efeitos de uma dieta rica em gordura (HFD) na patologia da DA. Observou-se que a HFD aumentou os filos Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria, tanto nos camundongos 5xFAD quanto nos selvagens (WT). A HFD alterou profundamente a composição do microbioma, impactando a resposta imune do hospedeiro e promoveu a progressão da DA, devido ao aumento de placas amilóides, morte neuronal e resposta neuroinflamatória mediada por microglia. Análises de mRNAs hipocâmpais mostraram que a HFD elevou a expressão de genes apoptóticos, microgliais e amiloidogênicos em camundongos 5xFAD, comprometendo a glicose cerebral e receptor de insulina. Os genes da via de sinalização da insulina foram regulados positivamente em camundongos 5xFAD, assim como a HFD aumentou a resistência à insulina no hipocampo, prejudicando o desempenho cognitivo. A expressão de genes associados ao risco de DA, como apolipoproteína E (APOE), proteína 1 relacionada ao

receptor de LDL (Lrp1), proteína precursora beta amiloide (APP) e presenilina 2 (Psen2), também foi aumentada, sugerindo que a HFD modifica a expressão desses genes, aumentando a geração de amiloide. Genes pró-apoptóticos como Casp8, Casp6 e Nfkb1 foram positivamente associados, indicando maior neurotoxicidade no hipocampo 5xFAD. Marcadores microgliais mostraram grandes alterações nos camundongos 5xFAD em comparação aos WT, com expressão de receptor 1 de quimiocina com motivo C-X3-C (Cx3cr1) e proteína transmembrana 119 (Tmem119) ainda mais regulada na HFD.

Więckowska-Gacek *et.al.* (2021) abordaram a dieta ocidental como gatilho da DA. Concluíram que alimentos ultraprocessados ricos em carboidratos simples, gorduras saturadas e colesterol podem induzir características patológicas da DA, prejudicar a cognição e a memória, tanto em roedores quanto em humanos. Sintetizaram que a dieta ocidental pode desencadear a DA pela aceleração da inflamação, e que o comprometimento da BHE induzido pela inflamação metabólica e sistêmica desempenha o papel central nesse processo. Além disso, a concorrência da neuroinflamação e da dishomeostase A β , por interações recíprocas conduzem ao ciclo vicioso da neurodegeneração e contradiz a A β como o gatilho primário da DA.

Derivados das Bactérias: Amiloides e Lipossacarídeos e DA

As bactérias comensais do TGI modulam o sistema imune através dos SCFAs, produzidos pela fermentação das fibras solúveis por uma microbiota saudável como *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. Tran *et.al.* (2019) comparou a microbiota intestinal em humanos e camundongos transgênicos com diferentes genótipos de apolipoproteína E (ApoE). A análise das sequências do gene 16S rRNA e do metaboloma fecal mostrou que o genótipo APOE correlaciona-se a variações em vários táxons bacterianos intestinais, afetando os níveis de aminoácidos e SCFAs.

Diferenças entre os genótipos APOE foram observadas, com destaque para *Clostridium* cluster IV e *Roseburia* em APOE3/E4, e *Clostridium* cluster XIVa em APOE2/E3. A abundância relativa do filo Firmicutes e ordem Clostridiales foi maior em indivíduos APOE2/E3, enquanto Prevotellaceae e Ruminococcaceae, ambos associados à produção de SCFA, foram mais

abundantes em APOE4/E4 e APOE2/E3, respectivamente. Em investigações adicionais com camundongos transgênicos homozigotos APOE3 e APOE4-TR humanos, aos 4 e 18 meses (jovens e velhos, respectivamente), não houve diferença na diversidade entre os genótipos APOE3 e APOE4. Quatro grupos de metabólitos significativos apresentaram correlações distintas. O *cluster A*, composto por 5 metabólitos (lactato, piruvato, fumarato, hipoxantina e uracil), teve correlações diretas inversas com camundongos velhos APOE4-TR e fortes correlações diretas com três outros grupos. Metabólitos nos *clusters B* (metilamina, acetato, butirato, propionato, arabinose, xilose, succinato, glicose, AMP, GTP) e *C* (asparagina, alanina, triptofano, treonina, tirosina, lisina, fenilalanina, glutamato, histidina, leucina, glutamina, valina, isoleucina, metionina) estavam associados à idade. O *cluster B* foi mais abundante em camundongos jovens APOE3-TR em comparação com os mais velhos. O *cluster C* apresentou tendência oposta. O *cluster D*, dividido em dois subgrupos: *D1*, com 4 metabólitos (2 oxoisocaproato, α -cetooisovalerato, 3-metil-2-oxovalerato, urocanato), correlacionou-se com camundongos jovens APOE4-TR, enquanto *D2*, com 14 metabólitos (isobutirato, 1,3-dihidroxiacetona, lactaldeído, aspartato, ornitina, ribose, xantina, colina, glicina, creatina, taurina, ácido 2-metilbutírico, etanol e formato), correlacionou-se positivamente com camundongos velhos.

A análise de enriquecimento do conjunto de metabólitos identificou vias metabólicas significativamente enriquecidas em dados metabolômicos associados ao genótipo e idade da APOE. As vias significativas no genótipo APOE foram reciclagem de amônia, ciclo da ureia e metabolismo da alanina, enquanto as vias significativas na idade foram reciclagem de amônia, ciclo da ureia, metabolismo da glicina e serina, metabolismo do glutamato e metabolismo da alanina.

Disbiose Pré-natal e DA

Nagu *et al.* (2021) relatam uma associação significativa entre disbiose durante o desenvolvimento pré-natal e disfunções do SNC ao longo da vida, incluindo a DA em humanos. Modelos animais reforçam essa associação, mostrando disfunção cognitiva e ansiedade. Destacam ainda que metabólitos microbianos maternos, como SCFAs e serotonina, podem atingir o feto via

placenta, crucial no desenvolvimento do cérebro fetal. Correlacionaram a disfunção cognitiva ao declínio de antioxidantes no cérebro e plasma, com o estresse oxidativo (desequilíbrio entre radicais livres e defesas antioxidantes) contribuindo para a neurodegeneração e a DA.

O óxido nítrico (ON) em altos níveis regula negativamente o fator neurotrófico cerebral BDNF (proteína endógena que regula o SNC e periférico, por meio da plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal), e uma dieta rica em nitratos aumenta ON no SNC e no TGI, promovendo neurodegeneração. Modificações de histonas, como acetilação e desacetilação, influenciam a expressão gênica e contribuem para a doença. A hipometilação do DNA aumenta a placa amiloide e a produção de A β 42, ligada ao córtex frontal de pacientes afetados com DA e à superexpressão de genes pró-inflamatórios, como NF- κ B e COX-2. Já os desacetilatos de histona (HDACs) removem grupos acetila dos resíduos de lisina. As modificações das histonas são reguladas pelo ácido tricarboxílico, que produz ATP, com SCFAs da microbiota intestinal, assim como o butirato e o propionato, da microbiota intestinal são capazes de inibir HDACs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão apresentou estudos que relacionaram a DA a diversos fatores de risco relacionados à neurodegeneração. Nesse contexto, foi possível identificar que os principais mecanismos de associação entre a disbiose e a DA envolvem o acúmulo de A β e NFTs, a astrogliose associada à ativação microglial, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a lesão de neurônios colinérgicos. Apesar da disbiose ser associada a fatores genéticos, tem aumentado o número de estudos relacionando-a a fatores comportamentais como a dieta, o uso excessivo de antibióticos, além de várias disfunções metabólicas passíveis de controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGIOLILLO, A. *et.al.* Altered Blood Levels of Anti-Gal Antibodies in Alzheimer's Disease: A New Clue to Pathogenesis? **Life** v.11, n. 538, p. 1-10, 2021. DOI:10.3390/life11060538.

APOSTOLOVA, L. G. Alzheimer disease. **Continuum**, American Academy of neurology, v.22, n. 2, p.419-434, 2016. DOI: 10.1212/CON.0000000000000307.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**. v. 25, n. 5789, p. 1-28, 2020. DOI:10.3390/molecules25245789.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, p. 1-14, may 2016. DOI:10.1016/j.jalz.2016.02.010.

CHANG, C-H.; LIN, C-H.; LANE, H-Y. D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 2676, p.1-17, 2020. DOI:10.3390/ijms21082676.

CHIDAMBARAM, S. B. *et.al.* Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immuneresponses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], p. 107988, set. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988>.

CRYAN, J. F. *et.al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiol Rev**, v.99, p. 1877–2013, 2019. DOI:10.1152/physrev.00018.2018.

CUBINKOVA, V. *et.al.* Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. **Bratisl Med J**. v. 119, n. 4, p. 210-2016, 2018. DOI: 10.4149/BLL_2018_039.

DOULBERIS, M. *et.al.* Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of Helicobacter pylori infection involvement. **Int. J. Neurosc.**, p. 289-301, 2020. DOI: 10.1080/00207454.2020.1738432.

EKUNDAYO, T. C. *et.al.* Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. **Front. Neurosci.** v.15, n.648484, p. 1-14, 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.648484.

EMRANI, S. *et.al.* APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n.141, p. 1-19, 2020. DOI: 10.1186/s13195-020-00712-4.

FARZI, A.; FRÖHLICH, E. E.; HOLZER, P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. **Neurotherapeutics** v. 15, n.1, p. 5–22, 2018. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5.

GIOVANNINI, M. G. *et.al.* The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer Disease. From Dysbiosis to Neurodegeneration: Focus on the Central Nervous System Glial Cells. **J ClinMed**. v. 10, p. 2358, 2021. DOI:10.3390/jcm10112358.

GRUENDLER, R. *et.al.* Nutraceutical Approaches of Autophagy and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Molecules**. v. 25, p. 6018, 2020. DOI:10.3390/molecules25246018.

HAMPEL, H. *et.al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of

Alzheimer's disease. **BRAIN**, v. 141, p. 1917–1933, 2018a. DOI:10.1093/brain/awy132.

HOLZER, P.; REICHMANN, F.; FARZI A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. **Neuropeptides**. v. 46, n. 6, p. 261-274, 2012. DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005.

HUANG, R. Gut Microbiota: A Key Regulator in the Effects of Environmental Hazards on Modulates Insulin Resistance. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** v.11, n. :800432, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2021.800432.

HUNG, C-C. *et.al.* Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: asystematic review and meta-analysis. **Aging**, v. 14, n. 1, p. 477-496, 2022. DOI: 10.18632/aging.203826.

JANSSENS, Y. *et.al.* PapRIV, a BV-2 microglial cell activating quorum sensing peptide. **Scientific reports**, v.11, n.10723, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-90030-y.

Jl, D. *et.al.* Gut microbiota, circulating cytokines and dementia: a Mendelian randomization study. **Journal of Neuroinflammation**, v.21, n.2, 2024. DOI: 10.1186/s12974-023-02999-0.

JIANGA, C. *et.al.* The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 58, p. 1-15, 2017. DOI: 10.3233/JAD-161141.

JU, Y.; TAM, K. Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 3, p. 543-549, march 2022. DOI: 10.4103/1673-5374.320970.

KHLEVNER, J.; PARK, Y.; MARGOLIS, K. G. Brain–Gut Axis Clinical Implications. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 47, p. 727–739, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.002.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, p. 59–70, 2018. DOI:10.1111/ene.13439

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, v.125, p.926–938, 2015. DOI:10.1172/JCI76304.

NAGU, P. *et.al.* Gut Microbiota Composition and Epigenetic Molecular Changes Connected to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **J. Mol. Neuroscience**, v. 71, p. 1436-1455, 2021. DOI: 10.1007/s12031-021-01829-3

PALEY, E. L. Discovery of Gut Bacteria Specific to Alzheimer's Associated Diseases is a Clue to Understanding Disease Etiology: Meta-Analysis of Population-Based Data on Human Gut Metagenomics and Metabolomics. **J Alzheimers Dis**. v. 72, n. 1, p. 319-355, 2019. DOI:10.3233/JAD-190873.

REILLY, A. M. *et.al.* Metabolic Defects Caused by High-Fat Diet Modify Disease Risk through Inflammatory and Amyloidogenic Pathways in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2977, 2020. DOI:10.3390/nu12102977.

ROTH, W. *et.al.* Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, 2021. DOI: 10.3390/ijms22062973.

TICINESI, A. *et.al.* Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1497–1511, 2018. <https://www.dovepress.com/> by 5.62.155.21 on 15-Sep-2018.

TRAN, T. T. T. *et.al.* APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease

pathophysiology. **The FASEB Journal**, v. 33, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1096/fj.201900071R.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, mar 2017. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.

WIECKOWSKA-GACEK, A. *et.al.* Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. **Ageing Research Reviews**, v. 70, n. 101397, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101397.

ZHANG, Y.; GENG, R.; TU, Q. Gut microbial involvement in Alzheimer's disease pathogenesis. **Aging**, v. 13, n. 9, p. 13359-13371, 2021. DOI: 10.18632/aging.202994.

ZHAO, Y.; JABER, V.; LUKIW, W. J. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. **Front Cell Infect Microbiol**. v. 7, art. 318. Jul 2017. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00318.

SOBRE OS AUTORES

Leticia Baciuk-Souza, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Fundação Lusíada.

Discente concluinte do Curso de Medicina, da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Fundação Lusíada. Santos, SP.

Contato: leticiabaciuk@gmail.com

Dra. Erica Passos Baciuk, Centro Universitário de Jaguariúna - UNIFAJ
Graduada em Fisioterapia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (1992). Mestre em Educação Física pela Universidade Estadual de Campinas (2000). Doutora em Tocoginecologia - Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (2005). Especialista em Osteopatia - Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (2021). Atualmente é professor titular - Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino - FAE. No Centro Universitário de Jaguariúna - UniFaj (grupo UniEduK) é professor titular no curso de graduação em fisioterapia. É gestora do curso de graduação em fisioterapia no Centro Universitário de Jaguariúna - UniFaj (grupo UniEduK) desde 2009. Tem experiência na área de Fisioterapia, Osteopatia e Educação Física. Atua principalmente nos seguintes temas: Qualidade de vida, Políticas Públicas de Promoção de saúde, Osteopatia, Saúde da Mulher, Fisioterapia Pélvica, Geriatria, Reabilitação cardíaca e Neurologia adulto.

Contato: erica.passos@prof.unieduk.com.br

Dra. Marízia do Amaral Toma, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Fundação Lusíada.

Graduada em Bacharelado em Biologia pela Universidade do Sagrado Coração em 1995, seguiu sua formação acadêmica com um Mestrado em Ciências Biológicas (Zoologia) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho em 1999 e um Doutorado em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas em 2003. Atualmente, exerce a função de Professor Doutor no Centro Universitário Lusíada - UNILUS e na Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, ministrando aulas de Graduação nos Cursos de Ciências Médicas com enfoque em Fisiologia e Histologia. Com uma vasta experiência nas áreas de Fisiologia, Histologia e Biologia Geral, concentrando-se especialmente em Neurofisiologia, suas pesquisas se concentram na Neurobiologia da Aprendizagem, Memória e Comportamento, além de investigações em Histopatologia da Epilepsia.

Contato: marizamara1@yahoo.com

GERONTOTECNOLOGIA, INCLUSÃO DIGITAL E A PARTICIPAÇÃO DAS PESSOAS IDOSAS NA ERA DIGITAL

Gerontechnology, digital inclusion, and the participation of older adults in the digital age

MENEGÓCIO, Alexandro Marcos

Centro Universitário de Indaiatuba – UniMAX

PEREIRA, Dienifer Mayara Rosa

Centro Universitário de Indaiatuba – UniMAX

SANTALIESTRA, Mariana Doria Guimarães

Centro Universitário de Indaiatuba – UniMAX

RESUMO

O envelhecimento da população, impulsionado por avanços na saúde e melhores condições de vida, sublinha a necessidade de políticas de saúde pública eficazes que atendam às demandas emergentes nesse segmento populacional. A gerontotecnologia surge como uma área inovadora, destinada a promover a autonomia, segurança e bem-estar das pessoas idosas. Este estudo investiga como a gerontotecnologia, apoiada por tecnologias digitais, pode melhorar a qualidade de vida das pessoas idosas, promovendo inclusão digital e participação ativa na sociedade. Metodologicamente, o estudo adota uma revisão bibliográfica para explorar as relações entre gerontotecnologia e inclusão digital, identificando barreiras tecnológicas, sociais, culturais e econômicas que as pessoas idosas enfrentam. A pesquisa enfatiza a importância de capacitar as pessoas idosas para o uso produtivo e seguro das tecnologias, além de discutir soluções práticas para a promoção de uma sociedade mais inclusiva e equitativa. Os resultados mostram que a gerontotecnologia abrange uma ampla gama de dispositivos, como tablets simplificados, assistentes virtuais e sensores de saúde, que melhoram a independência e conexão social das pessoas idosas. As barreiras à inclusão digital incluem interfaces complexas, falta de habilidades digitais e recursos financeiros limitados. No entanto, políticas públicas e iniciativas específicas podem superar esses obstáculos, promovendo a inclusão digital. Em suma, o estudo salienta a importância da gerontotecnologia e da inclusão digital na melhoria da qualidade de vida dos idosos. Nesse sentido, ao abordar as barreiras, o estudo se mostrou como um fomentador para a construção de uma sociedade mais justa e preparada para os desafios do envelhecimento populacional.

Palavras-chave: Gerontotecnologia; Inclusão digital; Pessoa idosa.

ABSTRACT

The ageing of the population, driven by advances in health and better living conditions, underlines the need for effective public health policies. Gerontechnology is emerging as an innovative area aimed at promoting the autonomy, safety and well-being of the elderly. This study investigates how gerontechnology, supported by digital technologies, can improve the quality of life of older people by promoting digital inclusion and active participation in society. Methodologically, the study adopts a bibliographic review to explore the relationships between gerontechnology and digital inclusion, identifying technological, social, cultural and economic barriers that older people face. The research emphasizes the importance of empowering older people for the productive and safe use of technologies, as well as discussing practical solutions for promoting a more inclusive and equitable society. The results show that gerontechnology covers a wide range of devices, such as simplified tablets, virtual assistants, and health sensors, that enhance the independence and social connection of the elderly. Barriers to digital inclusion include complex interfaces, lack of digital skills and limited financial resources. However, public policies and specific initiatives can overcome these obstacles by promoting digital inclusion. In conclusion, the study highlights the importance of gerontechnology and digital inclusion in improving the quality of life of the elderly. By addressing barriers, the study contributes to the construction of a more just society and prepared for the challenges of population ageing.

Keywords: Gerontechnology; Digital inclusion; Elderly people.

INTRODUÇÃO

A sociedade contemporânea enfrenta um acelerado envelhecimento populacional, impulsionado pelos avanços na saúde e pela melhoria das condições de vida e políticas públicas. Esse fenômeno, denominado transição demográfica, é particularmente evidente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, apresentando desafios e oportunidades singulares. A gerontologia desponta como um campo interdisciplinar, que tem se beneficiado do crescente uso de inovações tecnológicas para responder às demandas desse grupo populacional (WHO, 2022).

Nesse contexto, a gerontotecnologia surge como uma área promissora para promover a autonomia, segurança e bem-estar das pessoas idosas. Com o aumento da população idosa em escala global, tem ocorrido um incremento nos investimentos em pesquisa e desenvolvimento

para criar soluções tecnológicas específicas para esse grupo (WHO, 2022).

Além disso, a inclusão digital emerge como um aspecto essencial para garantir a participação ativa das pessoas idosas na sociedade contemporânea. O uso de tecnologias adaptadas a essa população facilita a conectividade e promove maior inserção social, destacando a necessidade de capacitação digital para garantir o uso seguro e produtivo dessas ferramentas (Almeida et al., 2021).

O objetivo principal desta revisão bibliográfica é identificar diversas maneiras pelas quais a gerontotecnologia pode ser usada para ajudar as pessoas idosas a se tornarem mais ativas digitalmente e ajudá-las a se conectar e participar integralmente de suas comunidades sociais. Para atingir este objetivo, a revisão busca definir os conceitos de gerontotecnologia e inclusão digital contextualizando sua importância no envelhecimento populacional, identificar e discutir as principais barreiras enfrentadas pelas pessoas idosas na inclusão digital, avaliar tecnologias e iniciativas eficazes para promovê-la, e analisar seus impactos na saúde, bem-estar, participação social e autonomia das pessoas idosas.

DESENVOLVIMENTO

Metodologia

Este estudo adota como método a revisão bibliográfica simples para explorar a gerontotecnologia e a inclusão digital como ferramentas para promover a conectividade e a participação ativa das pessoas idosas na era digital. O processo de busca e seleção de evidências científicas seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão, a fim de garantir a qualidade e a relevância dos estudos avaliados.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados entre 2010 e 2023, em inglês ou português que abordassem de forma direta o uso de tecnologias assistivas voltadas para a população idosa, a inclusão digital no envelhecimento, ou os impactos sociais e de saúde relacionados ao uso dessas tecnologias. Foram incluídos estudos realizados em

qualquer país, desde que abordassem a população idosa. Artigos que tratassem de tecnologias não voltadas para o público idoso, que não fossem revisões ou estudos empíricos, ou que apresentassem limitações metodológicas significativas, como ausência de dados quantitativos ou qualitativos robustos, foram excluídos.

As bases de dados utilizadas na pesquisa incluíram PubMed, Scielo e Google Scholar. As buscas foram realizadas entre junho e agosto de 2024, utilizando combinações de palavras-chave, como "gerontotecnologia", "inclusão digital", "tecnologias assistivas para idosos", "impactos da inclusão digital na terceira idade" e "barreiras na inclusão digital". Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 artigos foram inicialmente identificados. Destes, 15 foram excluídos por inadequação ao tema, resultando em um total de 08 artigos analisados integralmente.

A revisão da bibliografia permitiu o aprofundamento do entendimento sobre as inter-relações entre gerontotecnologia e inclusão digital, evidenciando como essas áreas podem contribuir na inclusão social e tecnológica das pessoas idosas. A análise das evidências científicas forneceu uma base sólida para discutir os benefícios e desafios relacionados à implementação dessas tecnologias no contexto da pessoa idosa, bem como as barreiras que dificultam a inclusão digital.

Resultados e discussão

Para a análise dos resultados e a discussão deste estudo, adotou-se uma estrutura segmentada em três categorias principais, assim denominadas: Contextualização da Gerontotecnologia e Inclusão Digital, Barreiras encontradas na inclusão digital com pessoas idosas e Impactos da Gerontotecnologia na Saúde, Bem Estar e Inclusão Social. Primeiramente, explorou-se a definição e a relevância da gerontotecnologia e da inclusão digital no contexto do envelhecimento populacional, ilustrando as tecnologias disponíveis para as pessoas idosas. Na sequência, abordou-se as principais barreiras enfrentadas pelas pessoas idosas para a inclusão digital, abrangendo obstáculos

tecnológicos, sociais, culturais e econômicos. Por fim, examinou-se os efeitos positivos dessa inclusão na saúde e bem-estar, participação social e autonomia das pessoas idosas, além dos benefícios econômicos e a possível redução das desigualdades sociais. Esta abordagem buscou proporcionar uma compreensão abrangente e detalhada dos diversos aspectos relacionados ao uso de tecnologias digitais por pessoas idosas.

Contextualizando a Gerontotecnologia e a Inclusão Digital

A gerontotecnologia envolve um conjunto de tecnologias desenvolvidas especificamente para promover a autonomia, segurança e bem-estar das pessoas idosas. Esses dispositivos abrangem sistemas de monitoramento de saúde, assistentes virtuais e sensores de segurança, destinados a facilitar as atividades cotidianas. O envelhecimento populacional global tem impulsionado investimentos em pesquisa e desenvolvimento, a fim de criar soluções que respondam às demandas desse grupo etário, promovendo um envelhecimento saudável e independente (Araújo et al., 2019).

Dispositivos como tablets com interfaces simplificadas, assistentes virtuais (como Alexa e Google Home), e sensores de monitoramento de saúde, são exemplos práticos de tecnologias que podem aumentar a independência e a conectividade social das pessoas idosas. Essas soluções não apenas contribuem para o bem-estar, mas também para a inclusão digital e social desse público, criando oportunidades para a participação ativa em uma sociedade cada vez mais digitalizada (Almeida et al., 2021).

A inclusão digital, por vez, transcende o simples acesso às Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs). Trata-se da capacitação de pessoas idosas para o uso seguro e eficaz dessas ferramentas. O fortalecimento dessa conexão entre gerontotecnologia e inclusão digital é imprescindível, pois ambas visam promover a participação ativa e significativa das pessoas na sociedade digital, combatendo o isolamento social e incentivando um estilo de vida mais envolvente e ativo (Neves et al., 2011).

Barreiras Encontradas na Inclusão Digital com Pessoas Idosas

As barreiras enfrentadas pelas pessoas idosas no processo de inclusão digital são complexas e multifatoriais. Essas dificuldades incluem desafios tecnológicos, como interfaces não adaptadas às necessidades específicas desse público, falta de habilidades digitais e ausência de suporte técnico adequado. Esses fatores frequentemente resultam em frustração e desmotivação, dificultando a adoção de novas tecnologias (Álvaro et al., 2022).

Além das barreiras tecnológicas, os aspectos sociais e culturais também desempenham um papel importante na exclusão digital das pessoas idosas. Preconceitos relacionados à capacidade das pessoas idosas em aprender e utilizar novas tecnologias contribuem para a desvalorização de suas habilidades, reforçando a dependência de outros. Contudo, redes de apoio social e familiar têm o potencial de promover uma aprendizagem mais confiante e eficaz, facilitando a superação dessas barreiras iniciais (Felix, 2020).

Já no campo econômico, o custo elevado de dispositivos digitais e o acesso restrito à internet também constituem obstáculos significativos. Pessoas idosas com renda limitada enfrentam dificuldades em adquirir tecnologias e contratar serviços de internet, perpetuando a exclusão digital. Políticas públicas que contemplem subsídios para a aquisição de dispositivos e cursos de capacitação digital podem ajudar a mitigar essas disparidades (Álvaro et al., 2022).

Impactos da Gerontotecnologia na Saúde, Bem-Estar e Inclusão Social

A inclusão digital pode gerar impactos profundos na saúde e bem-estar das pessoas idosas, proporcionando maior acesso a serviços de saúde e facilitando a gestão de condições crônicas. A telemedicina, o monitoramento remoto e os aplicativos de saúde são ferramentas que promovem a adesão ao tratamento e reduzem a necessidade de visitas presenciais a hospitais e clínicas, promovendo um envelhecimento ativo e saudável (Felix, 2020).

No aspecto social, a inclusão digital oferece novas formas de interação que ajudam a combater o isolamento. Através de redes sociais, videoconferências e plataformas de mensagens, pessoas idosas podem se conectar com familiares, amigos e comunidades virtuais, fortalecendo seu senso de pertencimento e engajamento comunitário. Além disso, tecnologias digitais permitem que as pessoas idosas realizem atividades diárias com maior autonomia, como compras online e gestão financeira (Álvaro et al., 2022).

Todavia o âmbito econômico, a inclusão digital possibilita a participação em atividades como voluntariado e trabalho remoto, promovendo uma contribuição ativa à economia. O uso de tecnologias digitais amplia as oportunidades para as pessoas idosas se envolverem em diversas formas de interação econômica, o que beneficia tanto sua condição financeira quanto a economia em geral (Felix, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo traz uma contribuição relevante para o campo da gerontotecnologia e inclusão digital, ao explorar de forma interdisciplinar os impactos dessas inovações na qualidade de vida das pessoas idosas. Contudo, a pesquisa também evidencia algumas fragilidades, como a limitação de dados empíricos que sustentem os resultados e a necessidade de maior fundamentação teórica baseada em evidências científicas de alto impacto.

Apesar dessas limitações, destaca-se as potencialidades da gerontotecnologia e da inclusão digital como ferramentas eficazes na promoção da autonomia, segurança e bem-estar das pessoas idosas. Por fim, as barreiras tecnológicas, sociais e econômicas identificadas exigem uma abordagem mais robusta de políticas públicas e iniciativas de inclusão digital.

Perfaz-se que, para enfrentar os desafios do envelhecimento populacional, é fundamental ampliar o acesso equitativo às TICs e fomentar a capacitação digital. O avanço nas investigações nesse campo,

aliado à implementação de soluções práticas, poderá contribuir para a construção de uma sociedade mais inclusiva e equitativa, promovendo um envelhecimento digno, ativo e conectado (Neves et al., 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, I. F., COSTA, L. S., & FIALHO, A. S. (2021). **Casas Inteligentes: Uma Revisão Integrativa sobre o Impacto da Automação Residencial no Envelhecimento Ativo**. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 24(5), e 210085. doi: 10.1590/1981-22562021024.210085
- ALVARO, S. S. S. DE O. et al. **Navegando em ondas virtuais: barreiras e facilitadores para a inclusão digital de idosos**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e19111931685, 6 jul 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/31685/27046/359648>. Acesso em: 9 ago. 2024.
- ALVIM, K. C. B. L., GOMES, D. R. de A., SOTERO, R. da C., RODRIGUES, C., C. M. L., & CHARIGLIONE, I. P. F. S. (2021). **O impacto da inclusão digital na metamemória, qualidade de vida e humor em idosos saudáveis**. *Revista Kairós-Gerontologia*. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/kairos/article/view/53276/38965>. Acesso em: 9 ago. 2024.
- ARAÚJO, C., CARDOSO, M. A., & OLIVEIRA, R. (2020). **Aplicações Móveis de Saúde: Um Estudo de Revisão Sistemática**. *Revista de Gestão e Secretariado*, 11(2), 25-40. doi: 10.5212/Rev.Gestão.Secret.v11i2.0002
- COSTA, E., & BIFANO, A. C. S. (2017). **Idosos e tecnologias: uma pesquisa bibliográfica**. *Revista Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*. 22(9), 113-131. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/RevEnvelhecer/article/view/65329/48728>. Acesso em: 9 ago. 2024.
- FELIX, J. S.(2020). **Gerontecnologia: contribuições para a qualidade de vida dos idosos**. *Revista Kairós Gerontologia*, 23 (2020: NÚMERO ESPECIAL 27 – REPRINT 2019), 51 -59 ISSN 2176-901. São Paulo (SP), Brasil: FACHS/NEPE/PUC-SP. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/kairos/article/view/50549/33011>. Acesso em: 9 ago. 2024.
- NEVES, R., & PEREIRA, C. (2011). **Os idosos e as TIC – competências de comunicação e qualidade de vida**. *Revista Kairós-Gerontologia*, 14(1), 5–26. <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2011v14i1p5-26>
- RAYMUNDO, T. M., GILL, H. T, & BERNARDO, L. D. (2019). **Desenvolvimento de projetos de inclusão digital para idosos**. *Revista*

Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento. 24(3), 22-44.
Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index>

.php/RevEnvelhecer/article/view/87420/57060 Acesso em: 9 ago. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2022). **Ageing and Health**.
Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 9 ago. 2024.

SOBRE OS AUTORES

Alexandro Marcos Menegócio

Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Bandeirante de São Paulo (1999), mestrado em Gerontologia Social pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (2008) e diversas especializações nas áreas de saúde, educação e gestão. Atua como docente, orientador pedagógico, supervisor e designer instrucional em cursos à distância, com experiência em atenção à saúde, prática docente e gestão acadêmica.

Contato: enfalex.pref@gmail.com

Dienifer Mayara Rosa Pereira

Enfermeira especialista em Saúde da Família e Docência. Pesquisadora na Faculdade de Medicina da USP e professora de Enfermagem no Centro Universitário Max Planck. Atua também como enfermeira assistencial, instrutora de treinamentos e brigadista de emergência.

Contato: mayaradienifer@gmail.com

Mariana Doria Guimarães Santaliestra

Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Max Planck – UniMAX (desde 2022). Estagiária no projeto UniMAX Seguro, com atuação em primeiros socorros, promoção e prevenção à saúde, além de palestras e capacitações. Participa de iniciações científicas, publicações de artigos e contribuições em coletâneas acadêmicas, com foco em Saúde do Idoso, Saúde da Família e Atenção Primária à Saúde.

Contato: marianasantaliestra1@gmail.com

USO OFF LABEL DO DIMESILATO LIXDEXANFETAMINA: REVISÃO INTEGRATIVA

Off Label use of lixdexamphetamine dimesylate: integrative review

SILVA, Julya Rebellato e

Centro Universitário de Jaguariúna - UniFAJ

SILVA, Isabella Stuchi da

Centro Universitário de Jaguariúna - UniFAJ

MASOTTI, Thaís Maria Tonini

Centro Universitário de Jaguariúna - UniFAJ

BARBOZA, Ana Letícia

Centro Universitário de Jaguariúna - UniFAJ

RENNÓ, André Lisboa

Faculdade São Leopoldo Mandic

Resumo: O dimesilato lisdexanfetamina é aprovado para o uso clínico no controle do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e a compulsão de alimentar, justificado por mecanismos farmacológicos de modulação de neurotransmissores no sistema nervoso central. Pela farmacodinâmica do fármaco, há relatos do uso *off label* para outras doenças e situações clínicas diversas, não aprovadas previamente por uma entidade reguladora competente. Este trabalho tem como objetivo avaliar uso *off label* do dimesilato lisdexanfetamina. Nossos resultados demonstraram o uso *off label* na redução/prevenção do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação. Todos estes usos demonstraram segurança e eficácia do fármaco.

Palavras-chaves: off-label, dimesilato lisdexanfetamina, Venvanse®.

Abstract: Lisdexamphetamine dimesylate is approved for clinical use in the control of attention deficit hyperactivity disorder and binge eating, justified by

pharmacological mechanisms of neurotransmitter modulation in the central nervous system. Due to the pharmacodynamics of the drug, there are reports of off-label use for other diseases and various clinical situations, not previously approved by a competent regulatory entity. This study aims to evaluate the off-label use of lisdexamfetamine dimesylate. Our results demonstrated off-label use in the reduction/prevention of the use of drugs of abuse, in slow cognitive tempo, depressive and mood disorders and in anejaculation. All these uses demonstrated safety and efficacy of the drug.

Key-words: off-label, dimesylate, lisdexamfetamine, Venvanse®.

INTRODUÇÃO

As atividades realizadas pelo organismo, básicas ou complexas, são movidas pelo sistema nervoso central (SNC), através de respostas motoras e mentais sob influência de estímulos nervosos (NOGUEIRA et al., 2019). A propagação de informações vindas de impulsos nervosos, chamados de funções sinápticas, um neurônio propaga o impulso para um outro neurônio subsequente (NOGUEIRA et al., 2019). Ao receber um determinado impulso, os neurônios liberam neurotransmissores específicos, considerados como mensageiros químicos, que interagem com a proteína receptora (receptores) do próximo neurônio (pós-sináptico), transportando os estímulos e equilibrando os sinais entre si (SILVA, 2021). A atuação correta desses neurotransmissores é importante, pelo fato de refletir diretamente nos processos fisiológicos do organismo (SILVA, 2021).

O desequilíbrio ou alteração na funcionalidade dos neurotransmissores, são hipóteses de algumas doenças psiquiátricas e neurológicas, como no caso do transtorno ao déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) (SILVA, 2021; CHILDRESS et al., 2022; MATOS, 2014). O TDAH é uma síndrome multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, afetando o desenvolvimento e a funcionalidade de diferentes áreas cerebrais em especial o lobo frontal, por meio de uma anomalia nos neurotransmissores como a dopamina (DA), serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) (NETA et al., 2020; SILVA, 2021). Eles sofrem alterações, que desencadeiam desequilíbrio no metabolismo do indivíduo acarretando dificuldades quanto ao nível cognitivo, além de afetar habilidades como a de processar informações de modo eficiente e preciso

(NETA et al., 2020; SILVA, 2021). O TDAH é a segunda síndrome mais recorrente em crianças, formada por uma tríade de sintomas: a desatenção, hiperatividade e impulsividade - podendo persistir na vida adulta do indivíduo (SILVA, 2021). Após o diagnóstico, o objetivo terapêutico é a tentativa de melhora dos sintomas e da qualidade de vida e, na fase adulta, faz necessário a intervenção psicossocial e psicofarmacológica (NOGUEIRA et al., 2019)

A intervenção farmacológica, é realizada através de fármacos estimulantes, por possuir uma alta eficiência, pelo fato do mesmo ter o seu mecanismo de ação atuante no bloqueio da recaptação de neurotransmissores como a DA, e estimulando a sua produção, juntamente com a NA. (MACIEL et al., 2023; MATOS, 2014). Tal mecanismo de ação é princípio da propriedade farmacodinâmica do dimesilato lisdexanfetamina, comercializado com o nome de Vyvanse® no exterior e Venvanse® no Brasil.

Nos Estados Unidos o uso do dimesilato lisdexanfetamina foi liberado desde 2007 para o tratamento do TDAH em crianças (maiores de seis anos) e adultos, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), após avaliação de ensaios clínicos que comprovaram a eficácia e segurança do fármaco (MACIEL et al., 2023; CHILDRESS et al., 2022). No Brasil, o dimesilato lisdexanfetamina foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2010 para o tratamento adulto e pediátrico do TDAH. Atualmente o fármaco é considerado como substância sujeita a controle especial, pertencente a lista A3 da portaria nº 344/98. (CERQUEIRA et al., 2021; NETA et al., 2020).

Atualmente o dimesilato lisdexanfetamina é apresentado em cápsulas para via oral, com três doses (30 mg, 50 mg e 70 mg). A absorção não é alterada no estado alimentado ou jejum ou pela presença de outros fármacos administrados por via oral (CERQUEIRA et al., 2021).

O dimesilato lisdexanfetamina é um pró-fármaco, que é convertido em dextroanfetamina (forma ativa - com propriedades de modulação de neurotransmissores) pela reação de hidrólise realizada em células sanguíneas (Figura 01) (NETA et al., 2020).

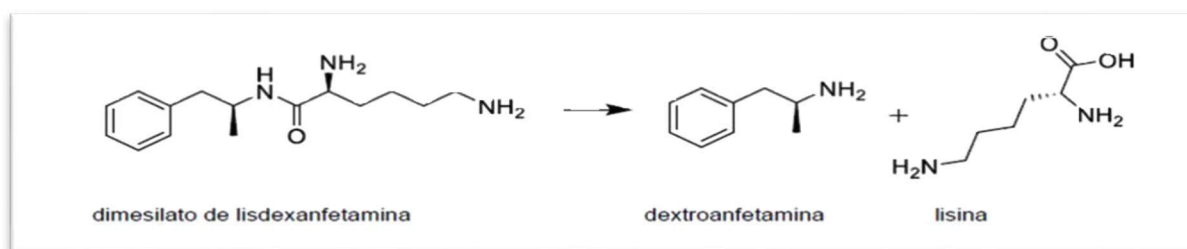


Figura 01. Reação de hidrólise do dimesilato de lisdexanfetamina (pró-fármaco) para dextroanfetamina (forma ativa) Fonte: NETA et al., 2020.

A dextroanfetamina (forma ativa) consegue atuar no bloqueio da recaptação e liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, o que minimizando os sintomas do TDAH, possibilitam o aumento da concentração, atenção e memória (NETA et al., 2020).

Dentre os efeitos adversos pelo uso crônica do fármaco destaca-se irritabilidade, distúrbio do sono, náuseas, perda de apetite e consequentemente perda de peso (anorexia) (CERQUEIRA et al., 2021). A anorexia acompanhada/ consequente da perda de apetite é justificada pela ação no SNC do fármaco, com alterações dos níveis de neurotransmissores citados (ZAROS, 2018). Por conta desta efeito, o fármaco também é indicado para tratamento da compulsão alimentar de grau moderado a grave, com episódios de quatro ou mais compulsões (ZAROS, 2018; GUERDJIKOVA et al., 2016).

A compulsão alimentar é caracterizada pela ingestão de grandes quantidades de alimentos em um curto período de tempo (MOEHLECKE, 2021; GUERDJIKOVA et al., 2016). A ingestão de alimentos não controlada, é acompanhada com a sensação de perda de controle, levando aumento de peso além de problemas relacionados a saúde física e mental (MOEHLECKE, 2021). A compulsão acomete 2% da população adulta, chegando a 30% entre pacientes obesos (MOEHLECKE, 2021).

Tanto o controle de TDAH e a compulsão de alimentar são evidenciados por ensaios clínicos, comprovados pela eficácia e segurança do fármaco. A literatura científica também descreve outras indicações do

fármaco, não listadas nas bulas ou em diretrizes terapêuticas. Estas indicações clínicas/terapêuticas são denominadas como uso *off label* (LYONS et al., 2017). Uso *off label* é para situações de uma indicação clínica, doses, vias de administração e subgrupo populacional, não aprovada previamente por uma entidade reguladora competente (ex: ANVISA e FDA) e portando, não são descritos em bula (LYONS et al., 2017). O profissional da saúde prescritor, pode se basear no conceito da liberdade de decisão clínica, consideram mais benéfico e segurança para os seus pacientes (LYONS et al., 2017).

O presente trabalho, tem como objetivo realizar uma revisão integrativa de quais são os usos *off label* do dimesilato lisdexanfetamina.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica realizada na base da Scientific Electronic Library Online (SciELO - <https://www.scielo.br/>) e National Library of Medicina (NIH - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Como critério de inclusão considerou-se artigos científicos publicados entre 2016 a 2023. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando os descritores: “dimesilato lisdexanfetamina”, “Venvanse®”, “Vyvanse®” e “*off label*”. Foram considerados artigos publicados na língua inglesa e portuguesa.

DESENVOLVIMENTO

O uso *off label* pode ser exercida por diversas situações distintas, como o uso do fármaco em uma indicação clínica não descrita na bula e, o outro mudanças nas doses, vias de administração e público-alvo (CARNEIRO e COSTA, 2013). O uso *off label* não é ilegal, porém necessita de avaliação clínica, focado em benefícios e riscos adversos que podem causar, permitindo proporcionar qualidade, confiança e segurança para o tratamento proposto (GONÇALVES e HEINECK, 2016). Pela pesquisa realizada, foram buscados em banco de dados científicos o uso *off label* do fármaco. Foram analisados, estudos científicos e relatos de casos do período de 2016 a 2023, que comprovaram ou tiveram evidências positivas da eficácia do fármaco. Em 5 artigos publicados e avaliados

neste trabalho, acharam-se diversos usos da dimesilato lisdexanfetamina não descritas em bulas ou aprovadas pelos órgãos de saúde reguladores, como: redução do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação neurogênica (Quadro 01) (MARIANI et al., 2021; ALTHER, 2021, MCINTYRE et al., 2017 e LYON et al., 2017).

Fármacos da classe de anfetamínicos (como dimesilato lisdexanfetamina), conseguem elevar níveis de neurotransmissores no SNC (MACIEL et al., 2023). O efeito farmacológico torna-se possível devido a ação que bloqueia a recaptação e aumento da dopamina, noradrenalina (MACIEL et al., 2023). Este mecanismo farmacológico, faz com que a tríade dos sintomas, desatenção, hiperatividade e impulsividade apresente melhoras significativas em pacientes com TDAH e compulsão alimentar (RENNÓ et al., 2023).

Quadro 01. Usos *off label* do dimesilato lisdexanfetamina.

Indicação clínica	Dose	Resultado	Referências
Redução uso de drogas de abuso	140 mg/dia	Efeito farmacológico próximo a drogas de abuso, diminuído exposição a drogas.	MARIANI, J.J. ET AL. Open-label pilot study of lisdexamfetamine for cocaine use disorder. 2021.
			FERREIRA, B.A.M. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos, 2017.
Ritmo cognitivo lento	30 mg/dia	Diminuição da escala de Barkley, melhorando sintomas do doença	ADLER, L.A. A Placebo- Controlled Trial of Lisdexamfetamine in the Treatment of Comorbid Sluggish Cognitive Tempo and Adult ADHD.2021

Transtorno depressivo e de humor	Variada	Redução de sintomas depressivos e transtornos de humor em adultos	MCINTYRE, R.S. ET AL. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes A Systematic Review and Meta-Analysis,2017.
Anejaculação neurogênica	60 mg (2 horas antes da relação sexual)	Modulação da via dopaminérgica com melhoras dos sintomas	LYONS, M.D; LENTZ, A.C; COWARD, R.M. Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) for the Treatment of Neurogenic Anejaculation, 2017.

As anfetaminas estão sendo estudadas para a contribuição da diminuição dos usuários de drogas, visto que este tema tornou-se um problema de saúde pública, no ano de 2018, onde mais de um milhão da população norte americana, sofria pelo transtorno do uso de cocaína (MARIANI et al., 2021). O efeito de drogas de abuso como a cocaína e outros estimulantes, acontece diretamente no SNC, agindo nos neurotransmissores e interferindo nas respostas sináptica, havendo um desequilíbrio, acarretando em síndromes psíquicas e alterações cognitivas, além da sensação de prazer e euforia, permitindo ser um ciclo repetitivo e vicioso (FERREIRA, 2017).

Para a redução da autoadministração de drogas de abuso, a anfetamina, produz efeito estimulante similar, auxiliando nessa ação, com dosagem de 140mg da lisdexanfetamina, ela apresentou uma melhor tolerância, sendo uma terapia farmacológica favorável (MARIANI et al., 2021) Ainda não existe uma farmacoterapia eficaz, clara e desenvolvida atualmente, e os psicoestimulantes estão altamente ligados nesse ramo de pesquisa (MARIANI et al., 2021).

A síndrome denominada como "ritmo cognitivo lento", é caracterizada por movimentos lentos, com dificuldades de executarem o que lhe é proposto (ADLER, 2021). A síndrome pode estar relacionada ao TDAH (ADLER, 2021).

Para tratamento farmacológico, foram realizados vários ensaios clínicos com anfetamina e metilfenidato, notou-se que o uso da lisdexanfetamina, obteve resultados significativos quando comparados com placebo (ADLER, 2021).

O uso da *off label* com psicoestimulantes cresce cada vez mais em adultos que estão com transtorno depressivo e de humor. Os psicoestimulantes são capazes de modificação do sistema neural, neurotransmissores, justificando o seu uso para estes transtornos (MCINTYRE et al., 2017). Ainda não existe um histórico do acompanhamento dos psicoestimulantes em função da sua eficácia nestes casos, mesmo assim clinicamente seus benefícios apontam melhorias nas psicopatologias relacionadas ao cérebro, reduzindo a gravidade dos sintomas, sendo assim não há possibilidade de descartar mais estudos clínicos para validação dos resultados (MCINTYRE et al., 2017).

Já na anejaculação neurogênica, sabe-se que as vias dopaminérgicas estão ligadas com a ejaculação (LYONS et al., 2017). Quando ocorrem lesões na medula espinhal, e doenças relacionadas a neuropatias periféricas, a fertilidade masculina se compromete, causando transtornos psicoemocionais resultantes da anejaculação (LYONS et al., 2017). Visando em melhoras os tratamentos são programados para causar a estimulação da vibração peniana e eletroejaculação, fora estes, tentativas com psicoestimulantes são válidas, ainda mais por apresentarem segurança, boa aceitação, além de terem atuação nos neurotransmissores, permitindo a liberação de dopamina e norepinefrina, potencializando as respostas neurais para os canais seminais (LYONS et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dimesilato lisdexanfetamina tem atuação no sistema nervoso central e sua ação foi desenvolvida para doenças relacionadas ao desequilíbrio dos neurotransmissores. A modulação dos neurotransmissores pode englobar o uso clínico para outros transtornos (uso *off label*) na redução/prevenção do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação neurogênica são promissores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, L.A. A Placebo-Controlled Trial of Lisdexamfetamine in the Treatment of Comorbid Sluggish Cognitive Tempo and Adult ADHD. **J Clin Psychiatry**. 2021.

CARNEIRO, A.V; COSTA. J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. **Revista portuguesa de cardiologia**. 2013.

CERQUEIRA, N.S.V.B; ALMEIDA, B.C.; JUNIOR, R.A.C. Uso indiscriminado de metilfenidato e lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. **Revista IberoAmericana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**. São Paulo, v.7, n.10, 2021.

CHILDRESS, A.C. ET AL. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**. v.61, n.12, 2022.

FERREIRA, B.A.M. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**. v. 4, n. 2, 2017.

GONÇALVES, M.C; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista paulista de pediatria**. 2016

GUERDJIKOVA, A.I. ET AL. Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial. **Hum. Psychopharmacol Clin Exp**. 2016.

LYONS, M.D; LENTZ, A.C; COWARD, R.M. Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) for the Treatment of Neurogenic Anejaculation. **American Journal of Men's Health**. v. 11, 2017.

MACIEL, F.D; ET AL. Segurança e eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma revisão literária. **Research, Society and Development**. v. 12, n. 2, 2023.

MARIANI, J.J. ET AL. Open-label pilot study of Lisdexamfetamine for cocaine use disorder. **Am J Drug Alcohol Abuse**. 2021.

MATOS, P. Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**. 2014.

MCINTYRE, R.S. ET AL. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. v. 37, n. 4, 2017.

MOEHLECKE, M. **Lisdexanfetamina (Venvanse®) para o Transtorno de Compulsão Alimentar**.2021. Disponível em: <<https://endocrinologistamilene.med.br/artigos/item/332->

lisdexanfetamina-venvansepara-o- transtorno-de-compulsao-alimentar. >
Acesso em: 28 abr 2023.

NETA, B.L. ET AL. **Histórico de desenvolvimento e indicação terapêutica do Venvanse®**,2020. Disponível em: <https://facunicamps.edu.br/cms/upload/repositorio_documentos/185_HIST%C3%93RICO%20DE%20DESENVOLVIMENTO%20E%20INDICA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20DO%20VENVANSE%C2%AE.pdf > Acesso em: 20 abr 2023.

NOGUEIRA, D. R. ET AL. Artigo de revisão: A funcionalidade dos neurotransmissores no transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH). **Revista saúde em foco**, v. 11, 2019.

RENNÓ, A.L. ET AL. **Afinal, o que é TDAH?**. Pedline. Disponível em:< [https:// www.pedline.org.br/#/post/afinal-o-que-e-tdah](https://www.pedline.org.br/#/post/afinal-o-que-e-tdah).> Acesso em: 24 set 2023.

SILVA, M.E.C. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: contribuição da neuroeducação para inclusão do aluno no ambiente escolar. **Universidade federal do Rio Grande do Norte centro de ensino superior**, 2021.

SILVA, M.E.C. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: contribuição da neuroeducação para inclusão do aluno no ambiente escolar. **Universidade federal do Rio Grande do Norte centro de ensino superior**, 2021.

VENVANSE: dimesilato de lisdexanfetamina. {Bula de medicamentos}. Jônia Gurgel Moraes. São Paulo: Shire Farmacêutica Brasil LTDA; 2019).

ZAROS, K.J.B. O uso Off label de medicamentos para obesidade. **Cim**. 2018. Disponível em : < <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4loml1hrF99F2Etv.pdf> > Acesso em : 28 abr 2023.

SOBRE OS AUTORES

Julya Rebellato e Silva - Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)
Farmacêutica, com experiência na parte documental do controle de qualidade, abertura de CM, revisão de procedimentos, GAP Analysis, suporte com documentações no geral.
Contato: rebellatoj@yahoo.com

Isabella Stuchi da Silva - Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)
Farmacêutica com experiência em controle de qualidade microbiológica de ambientes, monitoramento ambiental, exposição de placas, swab das mãos dos colaboradores e de superfícies dos equipamentos, análises de matéria prima,

produto acabado, preparação de caldos e meios de culturas, análises de mesófilo, termófilo, bolor e leveduras, alicyclobacillus, esporos, anaerobiose, coliformes totais e ecolli, petrifilm, análises de água de enxágue, controle da qualidade microbiológica da água nos pontos de coletas, análises de água bruta, controle da qualidade da água dos barrilhetes, laudos de análises para liberação dos produtos.

Contato: istuchi@hotmail.com

Thaís Maria Tonini Masotti - Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica - Anjofarma Farma Ltda - Jaguariúna
Dispensação medicamentos, imunobiológicos, cosméticos, alimentos especiais e correlatos, criação de critérios e sistemas de dispensação; avaliar prescrições, proceder a dispensação; instruir sobre medicamentos e correlatos; notificar fármaco-vigilância

Contato: thaistonini20@hotmail.com

Ana Letícia Barboza - Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica - Rede Drogao Popular
Consultoria farmacêutica, organizando os medicamentos psicotrópicos e termolábeis, dispensação de medicamentos e aplicação medicamentos injetáveis.

Contato: aleticia.farmacia@gmail.com

André Lisboa Rennó - Faculdade São Leopoldo Mandic

Possui graduação em Ciências Farmacêuticas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (2007), mestrado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (2010) e doutorado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (2014). Atualmente é docente do curso de Medicina do Instituto e Centro de Pesquisas São Leopoldo Mandic, do curso de Farmácia do Centro Universitário de Jaguariúna e Indaiatuba (Unifaj e Unimax). Tem experiência como coordenador e gestor acadêmico em cursos de graduação e pós-graduação. Experiência em farmacologia, exames laboratoriais, bioquímica, imunologia e genética, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer de mama, estatinas e toxinas.

Contato: andrenno@yahoo.com.br