



Irislene  
Costa Pereira

#### Resumo da Obra

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos que investigou o efeito da suplementação com bromelina sobre parâmetros inflamatórios. A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (n° CRD42020221395) e a busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library. Os efeitos da bromelina tanto isolada quanto associada a outros compostos apresentou efeitos inconsistentes, uma vez que as observações são pontuais o que não permite generalizar.

*Dissertação de Mestrado*

*Efeitos anti-inflamatórios da  
suplementação com bromelina:  
uma revisão sistemática de  
ensaios clínicos*

2021

Teresina, Piauí. 2021

Ministério da Educação e Cultura - MEC  
Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG  
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA  
SUPLEMENTAÇÃO COM BROMELINA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ENSAIOS CLÍNICOS**

Irislene Costa Pereira

TERESINA

2021

**IRISLENE COSTA PEREIRA**

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

**DATA DA DEFESA: 31/05/2021**

**BANCA EXAMINADORA**

*Francisco Leonardo Torres Leal*

---

Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres – Leal  
Presidente

---

Prof. Dr. Marcus Vinicius Nascimento Ferreira  
1º Examinador

---

Prof. Dra. Tatiana Sadalla Collese  
2º Examinador

---

Prof. Dra. Adriana de Azevedo Paiva  
1º Suplente

---

Prof. Dr. João Marcelo de Castro e Sousa  
Co-orientador

## Serviço de Processamento Técnico

P436e Pereira, Irislene Costa.  
Efeitos anti-inflamatórios da suplementação com bromelina : uma revisão sistemática de ensaios clínicos / Irislene Costa Pereira. -- Teresina, 2021.  
113 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2021.

Orientação: Francisco Leonardo Torres-Leal.

Bibliografia

1. Terapia Enzimática. 2. Proteína C reativa. 3. Complexo enzimático.  
4. Parâmetros inflamatórios. I. Torres-Leal, Francisco Leonardo. II. Título.

CDD 615.32

Elaborada por Fabíola  
Nunes Brasilino CRB 3/  
1014

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais. Sem vocês não teria chegado até aqui. Obrigada por sonharem comigo sempre e não medirem esforços para minha formação pessoal e acadêmica. Este é um dos frutos daquilo que vocês investiram em mim.*

*Porque dEle, e por meio dEle, e para ele  
são todas as coisas. A Ele seja a glória  
para sempre. Amém!*

**(Romanos 11:36)**

## RESUMO

Pereira IC. **Efeitos anti-inflamatórios da suplementação com bromelina: uma revisão sistemática de ensaios clínicos.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

**INTRODUÇÃO:** O processo inflamatório é um mecanismo de resposta a um agente estressor. Pode ser dividido em duas categorias: agudo e crônico. A inflamação aguda age no combate ao agente infeccioso, é autolimitada e de curta duração. Estímulos inflamatórios persistentes ou desregulação dos mecanismos de reparo, podem promover a evolução da inflamação aguda para crônica. A inflamação crônica apresenta um tempo de duração maior, em que pode ocorrer destruição tecidual devido as tentativas de reparo, pode colaborar para desenvolvimento e/ou progressão de inúmeras doenças crônicas. Apesar de inúmeras opções de medicamentos com ação anti-inflamatória, a utilização a longo prazo pode causar efeitos colaterais, tais como alterações gastrointestinais, renais e hematológicas, gerando a necessidade de opções terapêuticas oriundas principalmente de produtos naturais. Neste sentido, a bromelina, um complexo enzimático derivado do *Ananas comosus*, é apontada com potencial anti-inflamatório em algumas doenças, como diabetes, endometriose, osteoartrite. **OBJETIVO:** Avaliar se a suplementação da bromelina exerce efeitos anti-inflamatórios em adultos. **MÉTODOS:** A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (n° CRD42020221395) e a busca foi realizada em quatro bases de dados eletrônicas (MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library). Os bancos de dados foram sistematicamente pesquisados desde o início até a data da pesquisa (24 de fevereiro de 2021). Os termos utilizados na busca foram: bromelinas, bromelina, ensaio clínico randomizado, ensaio clínico (*em inglês*). Os critérios de elegibilidade foram: participantes com idade superior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, que receberam suplementação com bromelina isolada ou associada a outros compostos (naturais ou sintéticos) via oral, e que avaliaram parâmetro inflamatório como resultados primários e secundários, ensaios clínicos randomizados,

publicados em inglês, português ou espanhol. Estudos elegíveis foram selecionados e revisados de forma independente por dois revisores. **RESULTADOS:** Foram recuperados 1375 estudos, dos quais 269 eram duplicados. 7 ensaios clínicos randomizados foram elegíveis para a revisão sistemática, em que 4 investigaram o efeito da suplementação associada a outros composto e 3 estudos avaliaram o efeito da bromelina isolada. O tamanho da amostra variou de 12 a 138 pessoas, totalizando 270 sujeitos entre os estudos. A dose de bromelina empregada variou entre 99,9 a 1200 mg/dia e a duração dos estudos foi entre 21 dias a 120 dias. A suplementação com bromelina tanto isolada quanto associada apresentou capacidade de reduzir parâmetros inflamatórios na maioria dos estudos. Entre os estudos 11 participantes apresentaram efeitos colaterais e 2 descontinuaram o tratamento. As alterações relatadas são principalmente no sistema gastrointestinal e foram bem toleradas. **CONCLUSÃO:** O efeito geral da suplementação sob o processo inflamatório é inconsistente em decorrência da heterogeneidade das: populações avaliadas, doses empregadas, tempo de tratamento e parâmetros avaliados. Os efeitos observados são pontuais e isolados, e nos alerta para a necessidade de estudos voltados para estabelecer a dose a ser utilizada, tempo de suplementação e qual tipo de condição inflamatória indicada.

**Palavras-chave:** Terapia Enzimática; Proteína C reativa; Complexo enzimático; Parâmetros inflamatórios.



## ABSTRACT

Pereira IC. **Anti-inflammatory effects of oral bromelain supplementation: a systematic review of clinical trials.** 2021. Thesis (master) - Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

**INTRODUCTION:** The inflammatory process is a response mechanism to a stressor. It can be divided into two categories: acute and chronic. Acute inflammation acts to combat the infectious agent, it is self-limited and of short duration. Persistent inflammatory stimuli or dysregulation of repair mechanisms can promote the evolution of acute to chronic inflammation. Chronic inflammation has a longer duration, in which tissue destruction can occur due to repair attempts, it can contribute to the development and/or progression of numerous chronic diseases. Despite numerous drug options with anti-inflammatory action, long-term use can cause side effects, such as gastrointestinal, renal and hematological changes, generating the need for therapeutic options arising mainly from natural products. In this sense, bromelain, an enzymatic complex derived from *Ananas comosus*, is considered to have an anti-inflammatory potential in some diseases, such as diabetes, endometriosis, among others. **OBJECTIVE:** To assess whether bromelain supplementation exerts anti-inflammatory effects in adults. **METHODS:** The systematic review was registered in PROSPERO (No. CRD42020221395) and the search was performed in four electronic databases (MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library). Databases were systematically searched from inception to the date of the search (February 24, 2021). The terms used in the search were: bromelain, bromelain, randomized clinical trial, clinical trial (in English). Eligibility criteria were: participants aged 18 years or over, of both sexes, who received supplementation with bromelain alone or associated with other compounds (natural or synthetic) orally, and who evaluated an inflammatory parameter as primary and secondary outcomes, randomized clinical trials, published in English, Portuguese or Spanish. Eligible studies were selected and independently reviewed by two reviewers. **RESULTS:** 1375 studies were retrieved, of which 269 were duplicates. 7 randomized controlled trials were eligible for

systematic review, in which 4 investigated the effect of supplementation associated with other compounds and 3 studies evaluated the effect of bromelain alone. The sample size ranged from 12 to 138 people, totaling 270 subjects across the studies. The dose of bromelain used ranged from 99.9 to 1200 mg/day and the duration of the studies ranged from 21 days to 120 days. Supplementation with bromelain, either alone or in combination, was able to reduce inflammatory parameters in most studies. Among the studies 11 participants experienced side effects and 2 discontinued treatment. The changes reported are mainly in the gastrointestinal system and were well tolerated. **CONCLUSION:** The overall effect of supplementation on the inflammatory process is inconsistent due to the heterogeneity of: populations evaluated, doses used, treatment time and parameters evaluated. The observed effects are punctual and isolated, and alert us to the need for studies aimed at establishing the dose to be used, supplementation time and what type of inflammatory condition is indicated.

**Keywords:** Enzyme Therapy; C-reactive protein; Enzyme complex; Inflammatory parameters.

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

- Figura 1** - Mecanismos reguladores da resposta inflamatória
- Figura 2** - Principais efeitos terapêuticos da bromelina *in vitro*, *in vivo*, em humanos
- Figura 3** - Diagrama de Busca e Seleção de Estudos encontrados
- Figura 4** - Avaliação do risco de viés de cada estudo com suplementação associada
- Figura 5** - Avaliação geral do risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação associada
- Figura 6** - Avaliação do risco de viés dos estudos com suplementação isolada
- Figura 7** - Avaliação geral do risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação isolada

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 -** Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades
- Tabela 2 -** Descrição das variáveis da estratégia PICOS
- Tabela 3 -** Critérios de elegibilidade dos estudos
- Tabela 3 -** Critérios adotados para classificar o risco de viés do ROBIN – 2
- Tabela 5 -** Número de artigos encontrados por descritor em cada base de dados eletrônica
- Tabela 6 -** Características gerais dos ensaios clínicos elegíveis sobre o efeito da suplementação sobre parâmetros inflamatórios
- Tabela 7 -** Efeito da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatórios
- Tabela 8 -** Efeito da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatórios
- Tabela 9 -** Descrição dos efeitos colaterais relatados pelos estudos após a suplementação

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AAT</b>	a1-antitripsina
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não esteroidais
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>COX-2</b>	Ciclo-oxigenase-2
<b>DOMS</b>	Dor muscular de início retardado
<b>DT2</b>	Diabetes tipo 2
<b>FIP</b>	<i>Fédération Internationale Pharmaceutique</i>
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon alfa
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IL – 1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$
<b>IL – 1</b>	Interleucina 1
<b>IL – 4</b>	Interleucina 4
<b>IL – 6</b>	Interleucina 6
<b>IL – 8</b>	Interleucina 8
<b>IL – 10</b>	Interleucina 10
<b>IL – 12</b>	Interleucina 12
<b>IL – 17</b>	Interleucina 17
<b>IL – 37</b>	Interleucina 37
<b>IL – 38</b>	Interleucina 38
<b>IL-1Ra:</b>	Antagonista do receptor de interleucina-1;
<b>IL-1R1</b>	Receptor de interleucina 1, tipo 1;
<b>IL-1R2</b>	Receptor de interleucina 1, tipo 2;
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotática de monócitos 1
<b>MEDLINE:</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>

<b>MesH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MMP9</b>	Metaloproteinase de matriz – 9
<b>MMPs</b>	Metaoloproteinases de matriz
<b>M0</b>	Macrófago ou monócito;
<b>NF-kB</b>	Fator nuclear kappa B
<b>NK</b>	Células natural killer
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PGE-1</b>	Prostaglandina E1
<b>PGE-2</b>	Prostaglandina E2
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>PROSPERO</b>	Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas
<b>PRRs</b>	Receptores de reconhecimento de patógenos
<b>ROBIN – 2</b>	Risco de viés em estudos randomizados de intervenções
<b>sTNFR</b>	Receptores solúveis do fator de necrose tumoral
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformador beta
<b>T<sub>H</sub>1</b>	Célula T <i>helper</i> 1
<b>T<sub>H</sub>17</b>	Célula T <i>helper</i> 17
<b>T<sub>H</sub>2</b>	Célula T <i>helper</i> 2
<b>TLRs</b>	Receptores <i>Toll-like</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TNFR I/II</b>	Receptores do fator de necrose tumoral tipo I/II
<b>TRAF3</b>	Fator associado ao receptor do fator de necrose tumoral
<b>T<sub>reg</sub></b>	Célula T reguladora.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1 Inflamação</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2 Bromelina</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 Efeitos da bromelina no processo inflamatório</b> .....	<b>18</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>20</b>
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1 Identificação dos estudos</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3 Extração de dados</b> .....	<b>25</b>
<b>3.4 Avaliação de risco de viés</b> .....	<b>25</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1 Seleção dos estudos</b> .....	<b>27</b>
<b>4.2 Caracterização dos estudos</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3 Efeitos da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatórios</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4 Efeitos da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatórios</b> .....	<b>34</b>
<b>4.5 Risco de viés dos estudos</b> .....	<b>36</b>
<b>4.5.1 Risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação com bromelina associada</b> .....	<b>36</b>
<b>4.5.2 Risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação com bromelina isolada</b> .....	<b>37</b>

4.6 Efeitos colaterais relatados.....	39
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1 Efeitos da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatórios.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2 Efeitos da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatórios.....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIODICO FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO A – CARTA DE SUBMISSÃO DO ARTIGO AO PERIODICO FOOF AND CHEMICAL TOXICOLOGY.....</b>	<b>95</b>



# 1. INTRODUÇÃO

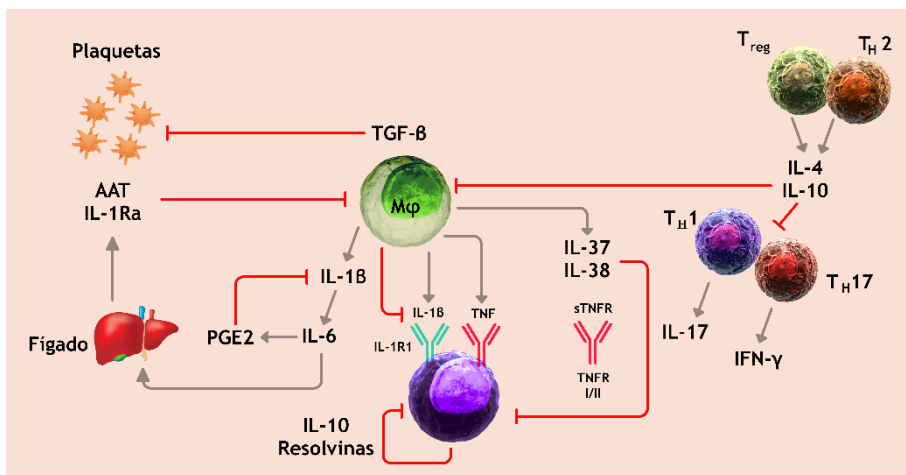
## 1.1 Inflamação

A inflamação é um processo que promove a ativação de células do sistema imune e não imune, com objetivo de proteger o organismo contra ação de bactérias, vírus, toxinas e infecções, para eliminar os patógenos e promover o reparo e a recuperação tecidual.<sup>1,2</sup> Consiste em uma resposta adaptativa causada por estímulos e condições nocivas, que envolve mediadores como citocinas, radicais livres, aminas vasoativas e eicosanoides, produzidos por células como macrófagos, linfócitos, mastócitos e fibroblastos.<sup>3,4</sup> A resposta imunológica é classicamente dividida em duas formas: inata e adaptativa.<sup>5</sup>

A imunidade inata é responsável por iniciar o processo inflamatório, não possui memória imunológica, é incapaz de reconhecer ou memorizar o patógeno. Enquanto a imunidade adaptativa é dependente e específica do antígeno do patógeno, com a capacidade de memorizar o patógeno e elaborar uma resposta mais rápida e eficiente em casos de reinfecção.<sup>6,7</sup>

Os mastócitos são os principais responsáveis pela resposta inflamatória. Eles atuam como sinalizadores intracelulares e ativam ácido araquidônico, prostaglandinas e leucotrienos.<sup>8</sup> Esse processo inicia com a mediação de células imunes residentes por meio de receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs), como os receptores *Toll-like* (TLRs), levando à síntese de citocinas pró-inflamatórias, que ativam as vias de sinalização pró-inflamatórias.<sup>9</sup>

Durante a resposta inflamatória geralmente ocorre o aumento de diversos fatores pró-inflamatórios como: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa (PCR), interferon gama (IFN- $\gamma$ ).<sup>10, 11, 12</sup> Paralelo a isto, ocorre uma redução dos níveis de marcadores anti-inflamatórios, tais como, interleucina-10 (IL-10) e adiponectina.<sup>13, 14</sup>



**Figura 1** – Mecanismos reguladores da resposta inflamatória

**Fonte:** Adaptado de Netea et al.<sup>2</sup>

**Legenda:** AAT:  $\alpha$ 1-antitripsina; IL-1Ra: antagonista do receptor de interleucina-1; IL-1R1: receptor de interleucina-1, tipo 1; IL-1R2: receptor de interleucina-1, tipo 2; PGE-2: prostaglandina E2; IL-6: interleucina-6; IL-1 $\beta$ : interleucina-1 beta; TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformador beta; M $\phi$ : macrófago ou monócito; IL-10: interleucina-10; TNF: fator de necrose tumoral; IL-37: interleucina-37; IL-38: interleucina-38; sTNFR: receptores solúveis do fator de necrose tumoral; TNFR I/II: receptores do fator de necrose tumoral tipo I/II; IL-17: interleucina 17; IFN- $\gamma$ : interferon gama; T<sub>H</sub>1: célula T helper 1; T<sub>H</sub>2: célula T helper 2; T<sub>H</sub>17: célula T helper 17; T<sub>reg</sub>: célula T reguladora.

A resposta inflamatória é um processo que envolve a reprogramação celular que media a inflamação. A IL-10, citocina produzida pelas células T reguladoras, impede a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-17 (interleucina-17) e IFN- $\gamma$ . A IL-37 (interleucina-37) também atua suprimindo o processo inflamatório, assim como TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta), que é liberado pelos monócitos e plaquetas. Os domínios extracelulares clivados de receptores de citocinas, TNFR (receptores do fator de necrose tumoral) e IL-1R (receptor de interleucina 1), atuam como receptores e limitam a inflamação ligando-se e neutralizando suas respectivas citocinas. Antagonistas do receptor, como IL-1Ra (antagonista do receptor de interleucina 1), ligam IL-1R sem induzir um sinal intracelular, inibindo assim a atividade das IL-1 $\alpha$  (interleucina 1 $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$  (interleucina-1 $\beta$ ). A  $\alpha$ -1 antitripsina (AAT), proteína de fase aguda,

estimuladas no início da resposta inflamatória, exerce efeito anti-inflamatório. Outros mediadores também complementam a modulação da inflamação, como as prostaglandinas e mediadores lipídicos, como as resolvinas, agem como *feedback* negativo ao suprimir a transcrição e liberação de citocinas (Figura 1).<sup>15, 16, 17, 18, 19</sup>

A inflamação pode ser dividida em duas categorias: aguda e crônica. A inflamação aguda age no combate ao agente infeccioso, no entanto é autolimitada e geralmente apresenta curta duração (horas a dias), caracterizada por um processo de vasodilatação, liberação de fluido rico em proteínas, migração de neutrófilos para região lesionada e ativação da cascata de coagulação.<sup>20, 21</sup> A vasodilatação na inflamação aguda, é clinicamente descrita por vermelhidão e calor na região da lesão, mediada por óxido nítrico e prostaglandinas vasodilatadora.<sup>22</sup> Estímulos inflamatórios persistentes ou desregulação dos mecanismos de reparo, resultam em evolução da inflamação aguda para crônica.<sup>21</sup>

A inflamação crônica apresenta um tempo de duração maior (semanas a anos), em que pode ocorrer destruição tecidual devido as tentativas de reparo. A análise histológica de um tecido com inflamação crônica apresenta infiltração de células mononucleares e fibrose.<sup>23</sup> O processo inflamatório crônico pode colaborar para desenvolvimento e/ou progressão de inúmeras doenças, como endometriose, diabetes tipo 2 (DT2), câncer, acidente cerebral vascular (AVC), osteoartrite e asma.<sup>24, 25, 26, 27, 28, 29, 30</sup>

Embora muitos medicamentos com ação anti-inflamatória estejam disponíveis no mercado, muitos destes fármacos podem causar efeitos colaterais após a utilização a longo prazo, tais como alterações gastrointestinais, renais e hematológicas.<sup>31</sup> Diante disto, pesquisas estão visando a descoberta de novos agentes terapêuticos anti-inflamatórios derivados de produtos naturais, a exemplo da bromelina, que é obtido do abacaxizeiro.<sup>32, 33, 34, 35</sup>

## 1.2 Bromelina

A bromelina consiste em um complexo enzimático presente em plantas da família *Bromeliaceae*, principalmente da espécie *Ananas comosus*, composta por endopeptidases, glicoproteicas e carboidratos, obtida no caule, frutos, folhas e casca, e a composição pode variar

conforme o método de purificação e a fonte.<sup>36,37,38</sup> Na fisiologia vegetal a bromelina atua como agente protetor do fruto do abacaxizeiro durante o processo de desenvolvimento, maturação e amadurecimento.<sup>39</sup>

A atividade enzimática da bromelina é classificada como ótima entre o pH de 5,5 a 8,0 e na faixa de temperatura entre 50-60 °C. É absorvida no intestino, sem diminuição da sua atividade biológica, e forma complexo com  $\alpha$ 2-macroglobulina e  $\alpha$ 1- tripsina. A formação deste complexo dificulta a determinação dos níveis séricos de bromelina. A  $\alpha$ 2-macroglobulina atua na preservação da atividade proteolítica da bromelina.<sup>40, 41, 42, 43, 44, 45, 36</sup>

A bromelina é amplamente utilizada na indústria alimentícia, farmacêutica e em procedimentos para testes clínicos e laboratoriais, disponíveis para compra em farmácias e lojas de produtos naturais.<sup>46, 47, 45, 36</sup> Dentre as aplicações na indústria de alimentos, destaca-se em carnes, pães, biscoitos, cervejas e óleos vegetais.<sup>48, 49, 50, 51, 52</sup>

Os efeitos terapêuticos da bromelina mais relatados na literatura são: atividade antitrombótica e fibrinolítica<sup>53</sup>, ação anti-inflamatória<sup>33</sup>, efeito antitumoral<sup>54, 55</sup>, modulação de citocinas inflamatórias<sup>56</sup>, remoção de tecido necrótico<sup>56, 57, 36</sup>, potencialização do efeito de medicamentos<sup>58, 59, 57</sup>, melhora do microambiente de feridas e cicatrização de lesões por arma de fogo.<sup>60, 61</sup>

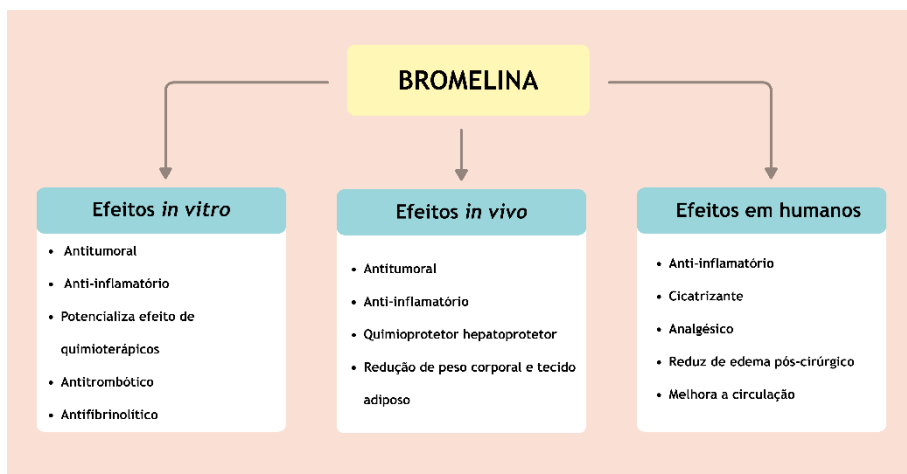


Figura 2 - Principais efeitos terapêuticos da bromelina *in vitro*, *in vivo* e em humanos

Também atua na prevenção de alterações intestinais causadas por *Vibrio cholerae* e *Escherichia coli*<sup>62, 63</sup>, como agente mucolítico com benefícios no tratamento de rinite, rinosinusite aguda ou crônica<sup>64, 65</sup>, contra alergias das vias aéreas, reduzindo os níveis de leucócitos, infiltrados celulares e citocinas como IL-4 (interleucina-4), IL-17 e IFN- $\alpha$  (interferon alfa)<sup>34, 35</sup>, exerce efeito antibacteriano contra patógenos periodontais.<sup>66</sup>

Em decorrência dos benefícios da bromelina à saúde (Figura 2) e a intensa procura pela população, o valor comercial da bromelina purificada está cada vez mais alto. As técnicas empregadas para extração e purificação da bromelina apresentam elevados custos e baixos rendimentos, o que contribui para alto custo comercial. Os pesquisadores de diversos países estão interessados em identificar os principais efeitos deste complexo enzimático na prevenção e tratamento de doenças.<sup>67, 68</sup>

### 1.3 Efeitos da bromelina no processo inflamatório

Os estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que a bromelina apresenta efeitos imunomodulatórios. Este complexo enzimático é capaz de regular negativamente PGE-2 (prostaglandina E2) através da inibição de NF- $\kappa$ B (fator nuclear *kappa* B) e COX-2 (ciclo-oxigenase-2) regular de forma positiva PGE-1 (prostaglandina E1) e também ativar mediadores inflamatórios, tais como IL-1 $\beta$ , interleucina-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ . Além disso, também foi capaz de modular respostas das células T e aumentar respostas de anticorpos de células B específicas de antígeno dependente de células T.<sup>69, 70, 36, 58</sup>

A suplementação oral com bromelina em camundongos é capaz de reduzir a incidência de colite espontânea e a gravidade da doença. Além disto, promove diminuição da migração de leucócitos e redução da atividade inflamatória em animais com colite ulcerativa.<sup>71</sup> A bromelina reduziu NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE-2 e concentrações de nitrato, bem como a expressão de óxido nítrico sintase no nervo ciático em ratos *Wistar*.<sup>72</sup>

A utilização tópica da bromelina nas concentrações de 0,1%, 0,5% e 1% teve efeito anti-inflamatório, em vista que foi capaz de suprimir o volume de exsudato e a redução do número total de leucócitos.<sup>73</sup> Diante disso, a realização de uma avaliação dos estudos já

disponíveis na literatura é fundamental para estabelecer o efeito do uso da bromelina na redução da inflamação. Para isto, a realização de revisão sistemática é fundamental.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar se a suplementação da bromelina exerce efeito anti-inflamatório em adultos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar se a suplementação da bromelina associada a outros compostos exerce ação sobre a inflamação;
- Avaliar se a suplementação com bromelina isolada é capaz de modificar os parâmetros inflamatórios;
- Identificar os efeitos colaterais da suplementação com bromelina isolada e associada.

### 3. METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada e relatada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>74</sup> O estudo iniciou com a seguinte questão norteadora: A suplementação com bromelina exerce efeitos anti-inflamatórios em adultos? No início deste estudo não foram encontradas outras revisões sistemáticas similares nas bases eletrônicas: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus, Web of Science, e também no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas). Os critérios de elegibilidade foram especificados previamente e documentado em um protocolo publicado no site do PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) mediante o número CRD42020221395.

#### 3.1 Identificação dos estudos

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library (Tabela 1). Considerou-se o período desde a criação destas bases de dados até o dia 24 de fevereiro de 2021 (data de realização da busca).

**Tabela 1** - Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades

Base de dados	Endereço	Finalidade
MEDLINE	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>	Literatura biomédica e saúde
Scopus	<a href="https://www.scopus.com/">https://www.scopus.com/</a>	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, tecnologia, medicina, artes e humanidades)
Web of Science	<a href="http://apps.webofknowledge.com">http://apps.webofknowledge.com</a>	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)
Cochrane Library	<a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a>	Literatura em medicina e outras especialidades de saúde fornecidos pela Cochrane e outras organizações



Elegemos quatro bases de dados com objetivo de garantir uma cobertura adequada e eficiente.<sup>75</sup> Foram empregados na busca os descritores contidos na lista do *Medical Subject Headings - Mesh Terms*, disponível na *United States National Library of Medicine*. Foi empregado dentro de cada linha a lógica booleana com o operador “OR”, e entre as linhas o operador “AND”, com objetivo de delimitar a busca.

Os termos usados na busca foram: “*Bromelain*”, “*Bromelains*”, “*Randomized controlled trial*”, “*Clinical trial*”, com exceção da Biblioteca da Cochrane que não usamos os dois últimos termos, uma vez que nela há somente estudos de revisão e ensaios clínicos. Não utilizamos termos de pesquisa específicos para o resultado “*Inflamação*” de forma intencional, para que pudéssemos ampliar a captação de estudos e reduzir potenciais de perda de estudos em que os mediadores inflamatórios foram relatados como resultados secundários ou foram uma pequena parte da pesquisa, semelhantemente ao realizado por Ferguson et al.<sup>76</sup> Cada variável apresentada foi classificada de acordo com órgãos internacionais, e estão descritas abaixo na Tabela 2:

Tabela 2 - Descrição das variáveis da estratégia PICOS

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO
<b>População</b>	
<i>Adultos</i>	Indivíduo que atingiu o pleno crescimento ou maturidade, com idade entre 18 a 65 anos de idade. <sup>77</sup>
<b>Intervenção</b>	
<i>Bromelina</i>	Enzimas digestivas de proteínas e de coagulação do leite encontradas no suco de frutas e no tecido do caule do abacaxi. As enzimas das duas fontes são distinguidas como bromelina da fruta e bromelina do caule. <sup>36, 37, 38</sup>
<b>Controle</b>	
<i>Placebo</i>	Qualquer medicamento ou tratamento simulado, podendo ser preparações medicamentosas sem atividade farmacológica específica ou medicamento já estabelecido para tratamento de determinada patologia. <sup>78</sup>
<i>Anti-inflamatório</i>	Substâncias que atuam reduzindo ou suprimindo as vias associada ao processo inflamatório. <sup>79</sup>
<b>Desfechos</b>	
Parâmetros inflamatórios	Marcadores que atuam no processo inflamatório, com ação anti-inflamatória ou pró-inflamatória, detectados através de parâmetros sanguíneos ou expressão gênica. Tais como: IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , PGE-2 e COX-2. <sup>80</sup>
<b>Estudos</b>	
Ensaio clínico randomizado	Um trabalho que relata um ensaio clínico que envolve pelo menos um tratamento de teste e um tratamento de controle, inscrição simultânea e acompanhamento dos grupos tratados de teste e controle, e no qual os tratamentos a serem administrados são selecionados por um processo aleatório, como o uso de uma tabela de números aleatórios <sup>81</sup>
Ensaio clínico	Trabalho que relata os resultados de um estudo clínico no qual os participantes são designados para receber uma ou mais intervenções para que os pesquisadores possam avaliar as intervenções em resultados biomédicos ou relacionados à saúde. As atribuições são determinadas pelo protocolo do estudo. Os participantes podem receber intervenções diagnósticas, terapêuticas ou outros tipos de intervenções <sup>82</sup>

Dois pesquisadores da área da nutrição avaliaram os artigos de forma independente (ICP e EESV). As discordâncias entre estes revisores foram resolvidas por consenso, e um terceiro pesquisador (FLTL) foi consultado quando esse consenso não foi possível. Os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os artigos foram exportados para o software EndNote Web que consiste em um programa que auxilia no gerenciamento de referências (Thomson Research Software, Carlsbad, CA, EUA).

### **3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos**

Para serem incluídos, os estudos deveriam apresentar amostra composta por indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, e delineamento experimental. Para tanto, os critérios de elegibilidade foram definidos de acordo a pergunta da pesquisa, considerando PICOS (P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho e S: tipo de estudo) (Tabela 3). Em caso de dados provenientes de um mesmo estudo que foram publicados em duplicata, ambos os artigos foram mantidos quando estes analisaram desfechos diferentes.

Foram excluídos relatos de caso, editoriais, revisões narrativas, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos pediátricos (idade inferior a 18 anos)<sup>77</sup> estudos desenvolvidos com gestantes e lactantes; estudos *in vitro* e *in vivo*; estudos observacionais em humanos; pesquisas que não citaram a dose utilizada bem como tempo de tratamento ou associaram a suplementação com medicamentos anti-inflamatórios, assim como avaliaram como desfecho a dor e edema.

**Tabela 3** - Critérios de elegibilidade dos estudos

Parâmetros	Critérios de seleção de estudos
<i>População</i>	Participantes com idade superior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos
<i>Intervenção</i>	Suplementação oral com bromelina isolada ou associada a outros compostos (naturais ou sintéticos)
<i>Comparador</i>	Placebo (sem qualquer co-intervenção ou medicamento anti-inflamatório)
<i>Desfecho</i>	Investigação de efeito sobre parâmetro inflamatório como resultados primários e secundários
<i>Estudo</i>	Ensaio clínico randomizado, publicados em inglês, português ou espanhol.

Fonte: elaborada pelos autores, 2021.

### 3.3 Extração de dados

Dois pesquisadores (ICP e EESV) extraíram os dados independentemente. Os seguintes dados foram coletados: identificação do estudo (autor, ano, país), desenho e duração do estudo (*crossover* ou paralelo e nível de cegamento), duração, tamanho da amostra de cada grupo, características dos participantes (idade, sexo, índice de massa corporal), características de intervenção (dose e tempo de suplementação), dados iniciais e pós-intervenção relacionado a parâmetros inflamatório.

### 3.4 Avaliação de risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois avaliadores (ICP e EESV), utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane, versão 2.0 - ROB2<sup>83</sup> para ensaios clínicos randomizados. Foi realizada a aplicação deste instrumento para avaliar a validade interna, ou qualidade do estudo, em que analisa os seguintes domínios:

- 1) Viés decorrente do processo de randomização;
- 2) Viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
- 3) Viés devido à falta de dados de resultado;
- 4) Viés na medição do resultado;
- 5) Viés na seleção dos resultados relatados.

O julgamento do risco geral de viés foi realizado de acordo com os critérios descritos na Tabela 4. Todas as divergências foram resolvidas por discussão entre os revisores (ICP e EESV).

**Tabela 4** - Critérios adotados para classificar o risco de viés do ROBIN - 2

<b>Classificação</b>	<b>Critérios adotados</b>
<i>Baixo risco</i>	Quando todos os domínios estão em “baixo risco”
<i>Algumas preocupações</i>	Quando um ou mais domínios têm “algumas preocupações”
<i>Alto risco</i>	Quando um ou mais domínios estão em “alto risco de viés”, ou vários domínios têm “algumas preocupações”

Fonte: Adaptado de Sterne et al.<sup>78</sup>

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Seleção dos estudos

A Tabela 5 apresenta os resultados para cada descritor relacionado ao tema da pesquisa, de acordo com as bases de dados eletrônicas utilizada nesta revisão. Ao realizar a busca de cada termo, a Scopus é a base de dados que apresenta o maior quantitativo de estudos, justificando a diferença na quantidade recuperada na busca em relação as demais bases, descrita no fluxograma PRISMA (Figura 3).

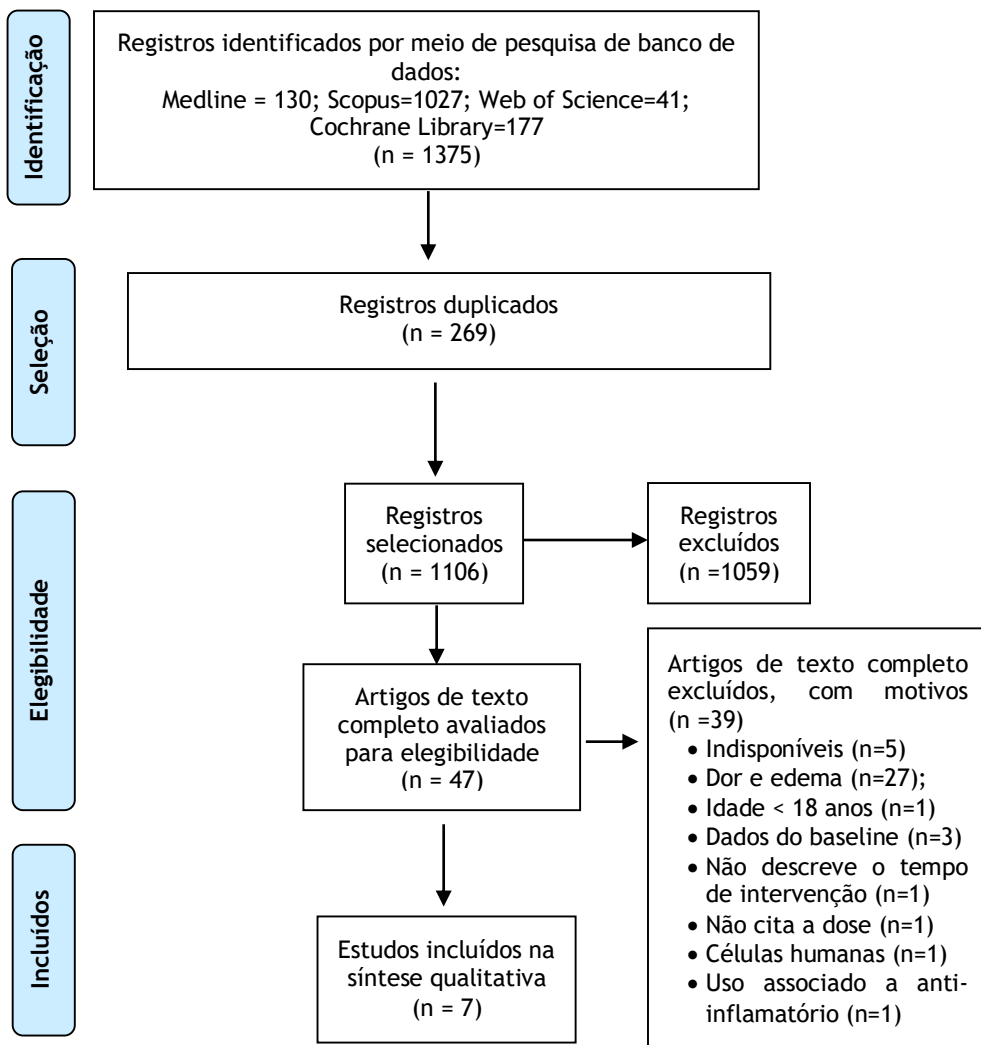
**Tabela 5** - Número de artigos encontrados por descritor e m cada base de dados eletrônica

Descritor	MEDLINE	Web of Science	Scopus	Cochrane	TOTAL
<i>Bromelains</i>	2.122	32	1.471	186	3811
<i>Bromelain</i>	2.122	1.796	8.966	186	13070
<i>Randomized controlled trial</i>	560.307	175.744	2.017.009	665.972	3419032
<i>Clinical trial</i>	739.911	198.566	2.806.910	659.458	4404845
<b>TOTAL</b>	<b>1.304.462</b>	<b>376.138</b>	<b>4.834.356</b>	<b>1.325.802</b>	<b>7840758</b>

De 1.375 publicações relevantes que foram inicialmente identificadas em nossa pesquisa, 269 publicações duplicadas foram removidas. Os 1106 registros restantes foram triados por meio de leitura de títulos e resumos, dos quais 1.059 artigos foram excluídos. Em seguida, 47 publicações foram selecionadas para posterior avaliação dos textos completos. 40 registros adicionais foram excluídos pelo seguinte motivo: avaliação de dor e edema (k=27); não acesso ao pesquisador para obtenção do estudo completo (k=5), participantes com idade inferior a 18 anos (k=1), dados de parâmetros inflamatórios apenas do baseline (k=3), não descreveu o tempo de duração da intervenção (k=1), não especificou a dose utilizada da bromelina (k=1), avaliou o efeito da bromelina em células inflamatórias

isoladas de humanos (k=1), investigou o efeito da bromelina associada a anti-inflamatório (k=1).

Finalmente, um total de 7 ensaios clínicos randomizados foram elegíveis para esta revisão sistemática. De 7 estudos, 4 investigaram o efeito da bromelina associada a outros compostos<sup>84, 85, 86, 87</sup> e 3 avaliaram o efeito da suplementação isolada de bromelina.<sup>33, 88, 89</sup> Nenhum estudo recuperado fez associação entre a inflamação e consumo alimentar de fontes de bromelina. O fluxograma do processo de seleção do estudo é apresentado na Figura 3.



**Figura 3** – Fluxograma de Busca e Seleção de Estudos encontrados.



## 4.2 Caracterização dos estudos

As características gerais dos 7 ensaios clínicos elegíveis estão descritas na Tabela 6. Todos os ensaios clínicos foram randomizados, a maioria foram duplo-cego (85,7%). O tamanho da amostra variou de 12 a 138 pessoas, totalizando 270 sujeitos entre os estudos. Os trabalhos foram publicados entre 2009 e 2017 e conduzidos nos Estados Unidos da América<sup>84</sup>, Alemanha<sup>33,87</sup>, Itália<sup>85</sup>, Canadá<sup>86</sup>, Tailândia<sup>88</sup>, China<sup>89</sup>.

Um ensaio foi realizado exclusivamente em mulheres<sup>85</sup> e três em homens.<sup>33, 84, 87</sup> Outros incluíram ambos os sexos.<sup>86, 88, 89</sup> A maioria dos ensaios empregou um design paralelo<sup>84, 85, 87, 88, 89</sup>, enquanto dois ensaios eram *crossover*.<sup>33, 86</sup> Os estudos incluíram indivíduos saudáveis<sup>84, 33, 87</sup> com inflamação subclínica<sup>86</sup>, mulheres com endometriose<sup>85</sup>, osteoartrite do joelho<sup>88</sup>, diabéticos.<sup>89</sup>

Apenas dois estudos<sup>84, 88</sup> não relataram a média do Índice de Massa Corporal (IMC) dos participantes. Em ambos os grupos (intervenção e controle) de três estudos, a população apresentava média de IMC que indicava sobrepeso<sup>85, 86, 89</sup>, contudo, Ley et al.<sup>89</sup> estabeleceu esta faixa de IMC como critério de inclusão. Na pesquisa de Kasemsuk et al.<sup>88</sup> apenas o grupo controle tinha média de IMC que indicava sobrepeso, enquanto o grupo intervenção foi classificado como eutrófico. E dois estudos com praticantes de exercício físico a amostra encontrava-se com peso adequado.<sup>33, 87</sup>

**Tabela 6** - Características gerais dos ensaios clínicos elegíveis sobre o uso de bromelina em parâmetros inflamatórios em adultos

Referência	País	Design do estudo	População	Características da população					
				Tamanho da amostra [% homens]		Média de idade [anos]		IMC médio [kg/m <sup>2</sup> ]	
				Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
Buford et al. <sup>84</sup>	Estados Unidos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo	Praticantes de exercício excêntrico* saudáveis	14[100]	15[100]	22.8	22.3	-	-
Muller et al. <sup>33</sup>	Alemanha	Randomizado, parcialmente controlado por placebo, duplo-cego, <i>crossover</i>	Homens saudáveis eutróficos segundo IMC	12[100]	-	27.1	-	22.8	-
Giannini et al. <sup>85</sup>	Itália	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo	Mulheres com endometriose estágio I-II	15[0]	15[0]	29.0	32.0	25.0	26.0
Paradis et al. <sup>86</sup>	Canadá	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, <i>crossover</i>	Indivíduos com inflamação subclínica	24[37.5]	-	45.5	-	26.7	-
Kasemsuk et al. <sup>88</sup>	Tailândia	Randomizado, cego, controlado por placebo, paralelo	Pacientes com osteoartrite de joelho	20[35.0]	20[10.0]	62.1	61.3	24.5	26.2
Ley et al. <sup>89</sup>	China	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo	Pacientes com diabetes tipo 2	35**	33**	61.0	61.5	25.7	25.5
Grabs et al. <sup>87</sup>	Alemanha	Randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, paralelo	Maratonista	72[100.0]	66[100.0]	44.0	40.0	23.3	23.4

**Legenda:** IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral. \*Exercício Excêntrico: é a execução de uma contração excêntrica, isto é, uma força muscular que envolve a aplicação de uma carga externa com a aumento da tensão durante o alongamento físico da unidade músculo tendínea.<sup>90</sup> \*\*Não foi possível categorizar em relação ao percentual de homens na amostra porque no estudo houve 4 perdas da amostra inicial dos dados do baseline e os autores não especificaram o sexo dos participantes que saíram.

### 4.3 Efeitos da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatórios

A dose de bromelina empregada variou entre 99,9 a 1.200 mg/dia e o tempo de suplementação foi entre 3 a 16 semanas (Tabela 7). A suplementação em todos os estudos foi através de cápsulas.<sup>84, 85, 86, 87</sup> A frequência de ingestão diária variou entre 1x ao dia<sup>84, 86</sup>, 2x ao dia<sup>85</sup> e 3x aos dias<sup>87</sup>. Um estudo não especificou a quantidade de cápsulas ingeridas por dia<sup>84</sup>, enquanto os demais receberam: duas cápsulas<sup>85</sup>, 6 cápsulas 45 minutos antes das refeições<sup>86</sup>, e 12 cápsulas no primeiro momento da intervenção e 6 cápsulas no segundo momento.<sup>87</sup>

Todos os estudos avaliaram parâmetros séricos associados ao processo inflamatório<sup>84, 85, 86, 87</sup> e um também incluiu a avaliação de genes associados à inflamação.<sup>86</sup> Os parâmetros inflamatórios investigados foram: IL-12, PGE-2, COX-2<sup>84</sup>, IL-6<sup>84, 85, 86, 87</sup>, IL-8<sup>84, 85</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>84, 85, 86</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>84, 86</sup>, IL-10<sup>84, 87</sup>, PCR<sup>86, 87</sup>, NF $\gamma$  B1, PPAR- $\alpha$ , TNF, TRAF, MCP-1, adiponectina.<sup>86</sup>

A suplementação com bromelina associada a outros compostos apresentou efeitos significativos sobre os parâmetros inflamatórios.<sup>84, 85, 86, 87</sup> Em praticantes de exercício excêntrico, promoveu redução de IL-6, IL-12 e COX-2<sup>84</sup> enquanto em maratonista, a suplementação não teve impacto significativo sobre os níveis de IL-6, IL-10 e PCR.<sup>87</sup>

Os estudos com praticantes de atividade física, tiveram desfechos distintos. É importante destacar que apesar de ambos apresentarem o mesmo tempo de suplementação, as doses utilizadas por Grabs et al.<sup>87</sup> foi cinco vezes ou mais do que a usada por Buford et al.<sup>84</sup> Enquanto Buford et al.<sup>84</sup> empregou 99,9 mg/dia de bromelina, Grabs et al.<sup>87</sup> utilizou entre 540-1.200 mg/dia e teve um intervalo na suplementação entre a maratona, o que pode influenciar no resultado.

Em mulheres com endometriose submetidas à cirurgia a suplementação não exerceu efeitos sobre IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  após a cirurgia, em relação ao grupo placebo, que teve os valores elevados.<sup>85</sup> Em indivíduos com inflamação subclínica a suplementação reduziu os níveis de IL-6 e foi observada diminuição dos níveis de PCR apenas em homens.<sup>86</sup>

**Tabela 7** - Efeito da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatório em indivíduos maiores de 18 anos.

Referências	Características do tratamento			
	Intervenção [dose/dia]		Marcadores de inflamação	Efeitos observados
	Intervenção	Controle		
Buford et al. <sup>84</sup>	Bromelina 99,9 mg, papaína 47,7 mg, enzimas fúngica 5,593 g, citrato de cálcio 86,4 mg 1x por dia em cápsula durante 3 semanas	Placebo (celulose) 5,828 g/dia 1x por dia em cápsula durante 3 semanas dias	IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , PGE-2, COX-2	A suplementação promoveu redução de: IL-6, IL-12 e COX-2
Giannini et al. <sup>85</sup>	Bromelina 270 mg, tripsina 144 mg, papaína 197 mg, quimiotripsina 9 mg 2x por dia em cápsula durante -6-8 semanas antes da cirurgia e -8 semanas após a cirurgia	Placebo (lactose-mono-hidratada) durante -6-8 semanas antes da cirurgia e por -8 semanas após a cirurgia	IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$	Não mostraram qualquer aumento nas concentrações periféricas dos mediadores inflamatórios após a cirurgia
Paradis et al. <sup>86</sup>	Bromelina 90 mg, tripsina 48 mg, rutina 100 mg por 1x por dia em 6 cápsulas por 4 semanas (intervalos de 4 semanas) seguido de 4 semanas de placebo (consumiram 45 min. antes de uma refeição)	-	IL-1B, NF $\gamma$ B1, PPAR- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , TRAF3 ( <i>genes</i> ); PCR, IL-6, MCP-1, adiponectina ( <i>sérico</i> )	Não houve impacto sobre a expressão de genes associados a inflamação. Em ambos os sexos houve $\downarrow$ IL-6 e em homens houve $\downarrow$ PCR
Grabs et al. <sup>87</sup>	Bromelina 90 mg, tripsina 48 mg de tripsina e rutina 100 mg por 3x por dia em 12 cápsulas por 1 semana antes da maratona e 6 cápsulas na mesma dose 3x ao dia por 2 semanas após a maratona	Placebo por 1 semana antes da maratona e 2 semanas após	IL-6, IL-10, PCR	Não atenuou a inflamação pós-corrida

**Legenda:** IL-1B: interleucina 1B, IL-6: interleucina 6, IL-8: interleucina 8, IL-10: interleucina 10, IL-12: interleucina 12, TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa, PGE-2: prostaglandina E2, COX-2: ciclo-oxigenase-2, NF $\gamma$ B1: fator nuclear do realçador do gene do polipeptídeo *kappa light* em células B1, PPAR- $\alpha$ : receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa, TRAF3: Fator 3 associado ao receptor do fator de necrose tumoral, PCR: proteína C reativa, MCP-1: proteína quimiotática de monócitos 1.

#### 4.4 Efeitos da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatórios

A suplementação com bromelina isolada variou entre as doses de 200 a 1.050 mg/dia e a duração dos estudos foi entre 1 semana a 16 semanas (Tabela 8). A suplementação de bromelina foi apresentada em cápsulas em todas os estudos.<sup>33, 88, 89</sup> Quanto a frequência de ingestão da suplementação ao longo dia relatadas foram: 1x<sup>88</sup>, 2x<sup>89</sup>, e um estudo não especificou.<sup>33</sup>

E em relação a quantidade de cápsulas ingeridas dois estudos não relataram<sup>88, 89</sup>, enquanto no estudo com design *crossover* os participantes receberam na dose baixa duas cápsulas e na dose alta três cápsulas.<sup>33</sup> Apenas um trabalho relatou o momento da ingestão, que foi após café da manhã e jantar, em ambos os momentos duas horas após a refeição<sup>89</sup>.

Todos estudos avaliaram parâmetros séricos associados ao processo inflamatório.<sup>33, 88, 89</sup> Os marcadores associados a inflamação variaram entre os estudos: IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN $\gamma$  e MCP-1<sup>33</sup>, PGE-2<sup>88</sup>, PCR e fibrinogênio<sup>89</sup>.

A investigação do efeito de duas doses de bromelina sobre atividade imunomoduladora, mostrou que a dose mais alta (600 mg) teve efeitos significativos na redução de IFN $\gamma$  e IL-5.<sup>33</sup> Em pacientes com osteoartrite de joelho observou-se que a bromelina promoveu redução dos níveis de PGE-2<sup>88</sup>, um marcador associado ao processo inflamatório.<sup>91</sup> Em diabéticos a suplementação não teve efeito sobre os níveis de PCR e fibrinogênio<sup>89</sup>.

**Tabela 8** - Efeito da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatório em indivíduos maiores de 18 anos.

Referências	Características do tratamento			
	Intervenção [dose/dia]		Marcadores de inflamação	Efeitos observados
	Intervenção	Controle		
Muller et al. <sup>33</sup>	Bromelina 200 mg em 2 cápsulas por 1 semana, intervalo, bromelina 600 mg em 3 cápsulas por 1 semana, placebo por 1 semana	-	IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN $\gamma$ e MCP - 1	Reduziu os níveis de IL-5, IL-10 e IFN $\gamma$ (dose mais alta)
Kasemsuk et al. <sup>88</sup>	Bromelina 500 mg 1x ao dia em cápsula durante 16 semanas	Diclofenaco de sódio 100 mg 1x ao dia durante 4 semanas	PGE-2	Diminuiu os níveis de PGE-2
Ley et al. <sup>89</sup>	Bromelina 1050 mg 2x ao dia (3 cápsulas com 350 mg em que foram ingeridas 2 horas após o café da manhã e 1 cápsula 2 horas após o jantar) durante 12 semanas	Placebo por 12 semanas	Fibrinogênio, PCR	Não alterou de forma significativa os níveis de PCR e de fibrinogênio

**Legenda:** FIP: Federação Internacional Farmacêutica (International Pharmaceutical Federation), IL-2: interleucina 2, IL-5: interleucina 5, IL-6: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, IL-13: interleucina 13, PGE-2: prostaglandina E2, PCR: proteína C reativa, MCP-1: proteína quimiotática de monócitos 1, IFN $\gamma$ : interferon gama, MMP9: mieloproteinase de matriz 9.

## 4.5 Risco de viés dos estudos

Dentre os estudos selecionados, dois apresentavam o design *crossover* e foram avaliados de acordo com seu design de ensaio clínico, em que agrega os seguintes domínios:

- 1) Efeito de período;
- 2) Efeito residual.

### 4.5.1 Risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação com bromelina associada

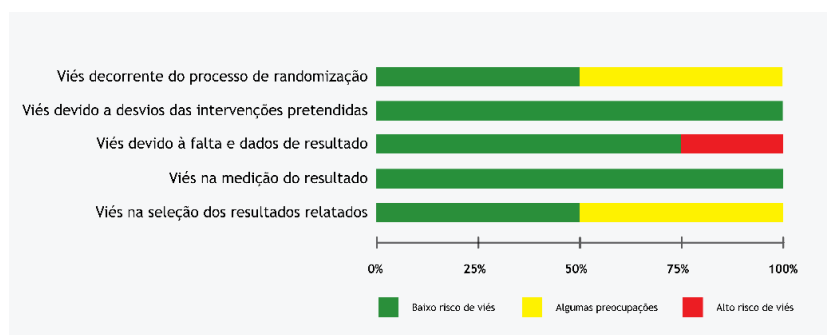
O risco de viés nos estudos individuais é mostrado na Figura 4. Buford et al.<sup>84</sup> e Grabs et al.<sup>87</sup> não descreveram adequadamente o método de randomização dos participantes. Dos estudos incluídos todos eram cegos para os participantes e equipe do estudo, e nenhum relatou se o avaliador dos dados estava ciente da intervenção recebida pelos participantes do estudo. Dois ensaios clínicos<sup>84, 85</sup> não informaram o número do protocolo do ensaio clínico, impossibilitando avaliar se os resultados foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado, o que gerou “*algumas preocupações*”. Na avaliação global de risco de viés, apenas um estudo apresentou “*baixo risco de viés*”<sup>86</sup>, enquanto dois apresentaram “*algumas preocupações*”<sup>84, 85</sup> e um com “*alto risco de viés*”<sup>87</sup>.

Autor, ano	D1	DS*	D2	D3	D4	D5	Risco Global de Viés
Buford et al. 2009	?	-	+	+	+	?	?
Giannini et al. 2015	+	-	+	+	+	?	?
Paradis et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Grabs et al. 2017	?	-	+	-	+	+	-

Figura 4 - Avaliação do risco de viés de cada estudo com suplementação associada

**Legenda:** D1: Viés decorrente do processo de randomização; DS: Viés decorrente de efeitos de período e transporte; D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Viés devido à falta de dados de resultado; D4: Viés na medição do resultado; D5: Viés na seleção dos resultados relatados. \*DS: Este domínio é exclusivo para os ensaios clínicos *crossover*.

Em relação a avaliação geral do risco de viés, é possível observar que o viés decorrente do processo de randomização e na seleção dos resultados relatado, 50 % apresentaram “*baixo risco de viés*”, e 50% tiveram “*algumas preocupações*”. Desvios das intervenções pretendidas todos tiveram “*baixo risco de viés*” assim como na medição de resultados. Falta de dados de resultados 25% tiveram “*alto risco de viés*” (Figura 5).



**Figura 5** - Avaliação geral do risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação associada

#### 4.5.2 Risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação com bromelina isolada

A figura 6 mostra o risco de viés nos estudos individuais que avaliaram o efeito da bromelina isolada. Todos os estudos<sup>33, 88, 89</sup> descreveram adequadamente o método de randomização dos participantes. Todos eram cegos para os participantes e equipe do estudo, e nenhum estudo relatou se o avaliador dos dados estava ciente da intervenção recebida pelos participantes do estudo. Dois estudos<sup>33, 88</sup> não informaram o número do protocolo do ensaio clínico, impossibilitando avaliar se os resultados foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado, o que leva a classificá-los com “*algumas preocupações*”. Na avaliação global de risco de viés, apenas um estudo



apresentou “*baixo risco de viés*”<sup>84</sup>, e os demais apresentaram “*algumas preocupações*”<sup>33, 88, 89</sup>.

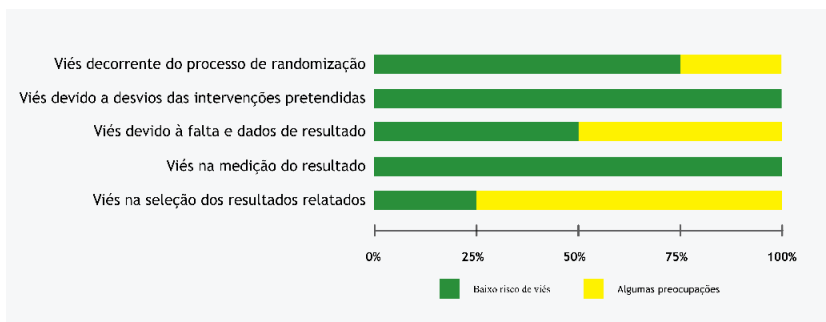
Autor, ano	D1	DS*	D2	D3	D4	D5	Risco Global de Viés
Muller et al., 2013	+	+	+	+	+	?	?
Kasemsuk et al., 2016	+	-	+	+	?	?	?
Ley et al., 2016	+	-	+	+	+	+	+

**Figura 6** - Avaliação do risco de viés de cada estudo com suplementação isolada

**Legenda:** D1: Viés decorrente do processo de randomização; DS: Viés decorrente de efeitos de período e transporte; D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Viés devido à falta de dados de resultado; D4: Viés na medição do resultado; D5: Viés na seleção dos resultados relatados.

\*DS: Este domínio é exclusivo para os ensaios clínicos *crossover*.

Na avaliação geral do risco de viés, é possível observar que 75% apresentam “*baixo risco de viés*” decorrente do processo de randomização. Desvios das intervenções pretendidas e na medição de resultados todos apresentaram “*baixo risco de viés*”. 50% tiveram “*baixo risco de viés*” e 50% tinham “*algumas preocupações*” devido à falta de dados de resultados. Na seleção de resultados relatados 75% apresentaram “*algumas preocupações*” (Figura 7).



**Figura 7** - Avaliação geral do risco de viés dos estudos que investigaram o efeito da suplementação isolada

#### 4.6 Efeitos colaterais relatados

Dos estudos inclusos, verificou-se que 50% relataram a ocorrência de efeitos adversos<sup>84, 85, 86, 88</sup>, destes apenas um investigou o efeito da suplementação com bromelina isolada.<sup>88</sup> Pode-se observar que os principais efeitos relatados estão associados a alterações no sistema gastrointestinal, além disso, apesar de 11 participantes apresentarem efeitos adversos, 2 descontinuaram a suplementação (Tabela 9). A suplementação de bromelina é segura e os efeitos colaterais são toleráveis<sup>92, 40</sup>, entretanto é possível verificar que quanto maior o tempo de suplementação, maior é a ocorrência de efeitos colaterais.<sup>85, 88</sup>

**Tabela 9** - Descrição dos efeitos colaterais após a suplementação

Estudos	Efeito relatado	N° de EC	N° DI
<b>Suplementação associada</b>			
Buford et al. <sup>84</sup>	Não especificado	2	1
Giannini et al. <sup>85</sup>	Alterações gastrointestinais leve e transitória	3	0
Paradis et al. <sup>86</sup>	Gastrite	1	1
Grabs et al. <sup>87</sup>	-	-	-
<b>Suplementação Isolada</b>			
Muller et al. <sup>33</sup>	-	-	-
Kasemsuk et al. <sup>88</sup>	Náusea, flatulência, boca seca, dor de cabeça, cansaço	5	0
Ley et al. <sup>89</sup>	-	-	-

**Legenda:** EC: efeitos colaterais relatados; DI: participantes que descontinuaram o tratamento.

## 5. DISCUSSÃO

A busca por novos alvos no tratamento para doenças inflamatórias é uma área de pesquisa relevante, uma vez que as drogas disponíveis, muitas vezes não são suficientemente eficazes ou apresentam efeitos colaterais graves, principalmente quando há necessidade de uso contínuo.<sup>93</sup> Esta revisão sistemática poderá auxiliar na compreensão dos efeitos da suplementação com bromelina sobre os parâmetros inflamatórios tanto isolada quanto associada a outros compostos. Em vista que as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados oferecem o mais alto nível de evidência.<sup>94</sup>

Um ponto importante, acerca das características da população investigada é que a maioria dos estudos em que os participantes não eram fisicamente ativos, havia uma tendência de excesso de peso. É importante destacar que o sobrepeso e/ou IMC elevado a longo prazo pode colaborar para o desenvolvimento de um processo inflamatório crônico de baixo grau, em vista que o excesso de tecido adiposo produz em maior proporção citocinas pró-inflamatórias, tais como, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ .<sup>95, 96, 97, 98, 99</sup>

### 5.1 Efeitos da suplementação com bromelina isolada sobre parâmetros inflamatórios

A inflamação gera como sintomas clássicos: vermelhidão, calor, edema, perda de função e dor, que envolve uma cascata de sinalização, influenciada por mediadores inflamatórios, a exemplo: citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, proteínas solúveis, lipídios entre outros, com intuito de promover a eliminação dos patógenos e restauração dos tecidos afetados.<sup>100, 23, 101</sup>

Os estudos que investigaram o efeito isolado da bromelina sobre a inflamação avaliaram pacientes que apresentavam inflamação devido: ao exercício físico<sup>33</sup>, à osteoartrite de joelho<sup>88</sup>, ao diabetes<sup>89</sup>. Apesar da osteoartrite de joelho não ser classificada como uma artrite inflamatória, a presença significativa de sinovite (inflamação da membrana sinovial) nos pacientes, sugere que a inflamação está implicada na patogênese.<sup>100</sup>

Algumas evidências associaram o dano mecânico com desenvolvimento de inflamação crônica, uma vez que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e metaloproteínas de matriz.<sup>103, 104</sup> A PGE-2, é considerada um mediador inflamatório na osteoartrite, que pode ser estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ .<sup>91, 105</sup> Neste sentido, as recomendações para tratamento são: acetaminofeno, anti-inflamatórios não-esteroidais – AINES, inibidores de COX-2 e analgésicos opioides.<sup>106</sup>

Os AINES atuam na inflamação através da inibição de COX-2, prejudicando a produção de prostaglandinas, como a PGE-2.<sup>107, 108</sup> Ensaio clínico randomizado mostrou que os AINES em pacientes com osteoartrite de joelho tiveram efeito anti-inflamatório por período de 2–4 semanas de terapia, mas a vantagem não foi mantida por períodos mais longos.<sup>109</sup>

Além disto, o tratamento oral com AINES está associado ao aumento do risco de complicações gastrointestinais superiores, incluindo perfuração de úlcera péptica, obstrução e sangramento.<sup>110, 111, 112</sup> Enquanto a suplementação com bromelina em pacientes com osteoartrite apresentou efeito significativo na redução de PGE-2 por um período de 16 semanas, sendo apontada como um potencial tratamento para controle de inflamação.<sup>88</sup>

O diabetes tipo 2 é uma patologia que também apresenta participação de mediadores inflamatórios, o que gerou interesse em direcionar estudos para investigar o controle da inflamação na prevenção e o controle do diabetes e complicações relacionadas.<sup>113, 114</sup> Níveis elevados de PCR e fibrinogênio estão associados a ocorrência de diabetes, e estes são marcadores inespecíficos da resposta ao estresse agudo, que geralmente é de curta duração. A PCR pode colaborar para o desenvolvimento da resistência à insulina.<sup>115, 116</sup> O fibrinogênio atua na resposta inflamatória ao afetar a migração de leucócitos e citocinas.<sup>117</sup>

Em indivíduos diabéticos a suplementação com bromelina não teve efeito sobre os níveis de PCR e fibrinogênio. Os pesquisadores identificaram que os pacientes do grupo diabetes antes da intervenção já apresentam níveis baixos de fibrinogênio quando comparados ao grupo placebo, o que poderia justificar a ausência de efeito após a suplementação.<sup>89</sup>

Em homens saudáveis, os efeitos da suplementação com bromelina na dose de 3000 FIP (600 mg) por dia, promoveu a redução de IL-5 e IFN- $\gamma$  e elevou a IL-10.<sup>33</sup> A IL-5 é uma citocina derivada dos linfócitos Th2, responsável pelos processos: diferenciação, crescimento, ativação, sobrevivência e recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas.<sup>118</sup> O aumento de IL-5 está associado a resposta inflamatória, principalmente em doenças alérgicas. É alvo terapêutico de várias doenças inflamatórias associadas aos eosinófilos<sup>119, 120</sup>, portanto, os efeitos da bromelina são promissores, uma vez que esta promoveu a diminuição dos níveis de IL-5.<sup>33</sup>

Além disto, a redução de IFN- $\gamma$  é uma resposta clínica importante. O aumento de IFN- $\gamma$  pode estar associado a doenças imunes ou a resposta a inflamação.<sup>121</sup> O IFN- $\gamma$  é produzido em resposta as células do tipo Th1, podendo ser estimulado por IL-12 e IL-18 (interleucina-18) ou após a ativação de PRRs ou receptores de antígenos amplamente reativos durante infecção microbiana ou lesão tecidual.<sup>122, 123</sup>

A suplementação em modelo animal mostrou que a bromelina associada a tripsina promoveu redução da expressão de IFN- $\gamma$ .<sup>124</sup> Em contrapartida, em cultura de células a bromelina ativou resposta inflamatória por meio do aumento de IFN- $\gamma$ <sup>125, 126</sup> enquanto, em tecidos com processo inflamatório instalado, a suplementação reduziu os níveis de IFN- $\gamma$ .<sup>72</sup>

E por fim, observou-se o aumento dos níveis da IL-10<sup>33</sup>, uma potente interleucina anti-inflamatória produzida por células imunes inatas e adaptativas. A IL-10 exerce função imunossupressora para reduzir o dano tecidual gerado pelo agente inflamatório, especialmente durante a fase de resolução da inflamação.<sup>127, 16, 128, 129, 130</sup>

Portanto, a bromelina apresentou efeitos positivos sobre marcadores do processo inflamatório. Todavia, é importante destacar que os estudos elegíveis foram conduzidos com populações distintas e os marcadores também variaram conforme o estudo, o que impossibilita estabelecer uma conclusão direta acerca do uso de suplementação de bromelina.

## 5.2 Efeitos da suplementação com bromelina associada sobre parâmetros inflamatórios

Os estudos sobre os efeitos da suplementação associada com outros compostos, investigaram inflamação induzida por exercício excêntrico<sup>84</sup> e maratona<sup>87</sup>, endometriose<sup>85</sup>, inflamação subclínica.<sup>86</sup> A prática de exercício física é um agente estressor tanto durante quanto após a sua prática. A inflamação induzida pelo exercício físico é uma condição caracterizada por injúrias transitórias de fibras musculares, acompanhada da perda de força e potência muscular, dor muscular de início tardio (DOMS), edema, efluxo sistêmico de enzimas e proteínas mioelulares, tais como, creatina quinase e mioglobina.<sup>131</sup>

Após a execução do exercício, ocorre aumento de citocinas inflamatórias, que são necessárias para a resposta adaptativa pós-treino.<sup>132</sup> O exercício excêntrico de alta intensidade é conhecido por causar danos ao músculo esquelético e mudanças microestruturais nas fibras musculares com resposta inflamatória associada.<sup>133</sup>

A IL-6 é uma das citocinas pró-inflamatória, liberada pelo músculo esquelético após o exercício como resposta ao dano tecidual.<sup>132, 134</sup> Outra citocina que também exerce ação pró-inflamatória, é a IL-12, que pode colaborar na ativação e regulação de células do sistema imunológico, como, macrófagos, células natural killers (NK) e células T, todavia, a depender do meio, a IL-12, pode também atuar na promoção de fatores imunomoduladores.<sup>135, 136</sup>

A suplementação com bromelina foi capaz de reduzir os níveis de IL-6 e IL-12 em praticantes de exercício excêntrico<sup>84</sup>, mas não em maratonistas.<sup>87</sup> Essa diferença de efeitos, pode ocorrer por conta de diferença entre os protocolos empregados quanto a dose e tempo de suplementação. Os maratonistas tiveram um intervalo entre a suplementação, que correspondeu ao período da maratona.<sup>87</sup>

A suplementação foi capaz de regular os níveis de COX-2 após a realização do exercício excêntrico.<sup>84</sup> Esse efeito é bastante promissor, em vista que, a COX-2 desempenha papel fundamental na promoção e desenvolvimento de respostas inflamatórias. A redução dos níveis de COX-2 é essencial para controle da inflamação, bem como de complicações associadas ao processo inflamatório.<sup>137, 138</sup>

O efeito do exercício sobre os marcadores inflamatórios depende de alguns fatores como duração, intensidade e características da população avaliada.<sup>133</sup> O exercício de longa duração, como a maratona, promove a hiperinflamação, caracterizada pelo aumento de IL-6, IL-8, IL-1ra, IL-10 e PCR.<sup>139, 140</sup> Contudo, o treinamento físico de forma regular é um tratamento anti-inflamatório a longo prazo, com impactos positivos à saúde.<sup>141, 142, 143, 144</sup>

A endometriose é uma síndrome constituída por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio que afeta principalmente os tecidos pélvicos.<sup>145, 146</sup> Na endometriose, a IL-6 secretada por macrófagos promove a proliferação de células endometriais e a angiogênese.<sup>147</sup> Enquanto a IL-8, também atua na angiogênese, é pró-inflamatória e facilita a adesão de células endometriais.<sup>148</sup> O fator de necrose tumoral alfa é considerado um dos marcadores associados ao aumento da resposta inflamatória na endometriose.<sup>149, 150</sup>

Dentre as intervenções recomendadas para mulheres com endometriose, a cirurgia, geralmente indicada para alívio temporário da dor de mulheres que buscam concepção espontânea.<sup>151</sup> Neste procedimento, a inflamação pós-cirúrgica pode comprometer a função ovariana.<sup>152</sup> A suplementação em mulheres com endometriose foi capaz de manter consistentemente estáveis os níveis de IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , mesmo após o procedimento de laparoscopia e no período de acompanhamento.<sup>85</sup>

Outra condição é o estado inflamatório crônico de baixo grau, que está associado a inúmeras doenças, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2.<sup>153</sup> A PCR é uma proteína de fase aguda, associada a diversos processos patológicos. Níveis de PCR são utilizados para classificar pacientes com inflamação de baixo grau.<sup>154, 155</sup>

Em indivíduos com inflamação de baixo grau, a suplementação associada foi capaz de reduzir os níveis de IL-6, semelhante ao observado por Buford et al.<sup>84</sup> Os níveis de PCR foram reduzidos apenas em homens.<sup>86</sup> Uma meta-análise mostrou que os níveis de PCR são mais elevados em mulheres<sup>156</sup>, essa afirmação pode justificar o motivo pelo qual a suplementação teve efeitos significativo apenas em homens.<sup>86</sup> A

suplementação não teve efeitos sobre a expressão de genes associados à inflamação.<sup>86</sup>

A suplementação associada com bromelina foi capaz de reduzir alguns parâmetros associados a inflamação, todavia, não é possível afirmar que apresenta efeitos anti-inflamatórios consistentes, considerando que alguns parâmetros não apresentam qualquer efeito.

### **5.3 Efeitos colaterais da suplementação com bromelina**

Os efeitos colaterais relatados foram tolerados pelos participantes dos estudos<sup>84, 85, 86, 88</sup>, contudo, notamos que a medida que aumenta o tempo de intervenção também aumenta a presença de efeitos colaterais, principalmente, gastrointestinais. Isso é um alerta importante, porque apesar da bromelina ser um composto natural, a utilização crônica pode gerar problemas a saúde, o que se torna fundamental avaliar o custo benefício da intervenção a saúde do paciente, afim de evitar complicações futura.

Os sintomas gastrointestinais persistentes têm implicações importantes para o manejo adequado dos pacientes e dos recursos de saúde.<sup>157</sup> E estes sintomas podem impactar diretamente a qualidade de vida dos indivíduos.<sup>158, 159, 161, 162, 163, 164</sup>

Além disso, os indivíduos com úlcera péptica e quaisquer outros problemas gastrointestinais devem buscar orientação médica para utilizar a suplementação com bromelina.<sup>165</sup> E pacientes que realizam o uso de medicamentos antiplaquetários, anticoagulantes bem como AINES, devem também ter acompanhamento médico, uma vez que a bromelina pode aumentar a absorção desses fármacos e promover efeitos indesejados.<sup>166</sup>

### **5.4 Pontos fortes, limitações e perspectivas futuras**

Os pontos fortes dessa revisão são:

- Realizamos uma busca exaustiva na literatura, em quatro bases de dados relevantes na área da saúde. Não empregamos o termo “*inflamação*” de forma proposital, afim de reduzir a possibilidade de perdas de estudos e recuperar todos os artigos com potenciais para responder a nossa pergunta norteadora;



- Empregamos uma metodologia rigorosa, conforme preconizado pelos órgãos internacionais com expertise em revisões sistemática. Todo o estudo foi seguido de acordo com protocolo PRISMA<sup>74</sup> e além disto, realizamos o registro no PROSPERO. A realização deste registro, é apontada na literatura como algo que favorece a transparência, reprodutibilidade e usabilidade das ideias das revisões sistemáticas.<sup>167</sup>
- Todos os estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade eram ensaios clínicos randomizados. Esse tipo de estudo é padrão ouro para responder a questionamentos sobre novas formas de tratamento, apresenta baixo risco de viés e alto nível de evidência, uma vez que reduz os fatores de confusão.<sup>76</sup>
- Entre os 7 estudos selecionados, 6 eram duplo-cego, o que garante um nível elevado de evidência. Nesse tipo de ensaio clínico em que tanto o paciente quanto o profissional que acompanham os pacientes não sabem a qual tratamento o paciente foi designado há vantagens, em vista que o conhecimento do tratamento pode influenciar no desfecho final. Essa estratégia pode afetar potencialmente a confiabilidade dos resultados.<sup>168</sup>

As limitações identificadas foram:

- Dentre os 1375 estudos recuperados na busca, 5 destes com potencial para responder nossa pergunta de pesquisa não estavam disponíveis. Não foi possível entrar em contato com os autores, por não ter acesso ao e-mail, em nenhum documento na internet. Essa indisponibilidade de contato, pode ser justificada devido o tempo de publicação dos estudos que variaram entre 1964 a 1972.
- A heterogeneidade dos estudos em relação aos participantes que foram tanto saudáveis como patologias, além de indivíduos com idade maior que 50 anos<sup>86, 87, 88</sup>. Indivíduos mais velhos apresentam uma tendência de desenvolvimento de um estado pró-inflamatório, geralmente associado a uma desregulação do sistema imune e a relação positiva de marcadores inflamatórios, tais como IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR.<sup>169, 170, 171, 172</sup>
- O tamanho da amostra pequena é outro fator que limita os achados, uma vez que em alguns momentos amostras pequenas podem gerar resultados imprecisos.<sup>173</sup> Entretanto, o tamanho da amostra isolada, não é o fator que determina a imprecisão dos efeitos, pois vários mecanismos podem

explicar a associação entre o tamanho da amostra de um ensaio e os efeitos do tratamento, porém estudos menores estão mais sujeitos a viés de publicação, definido pela tendência de publicação de resultados significativos do que não significativos.<sup>174, 175</sup>

- As doses empregadas bem como o tempo de tratamento foram diferentes entre os estudos. Para que o efeito de uma suplementação seja estabelecido e comparado é necessário que o produto seja semelhante, bem como a dose e momento de ingestão.<sup>176</sup>
- A maioria dos estudos não relataram o momento da ingestão do suplemento, apenas o estudo de Ley et al. detalhou esses dados de forma clara. Essa informação é importante porque pode influenciar na biodisponibilidade da bromelina, repercutindo no efeito sobre a inflamação. Além do estado alimentado ou em jejum do indivíduo, outros fatores, como: saúde geral, funcionamento do estado do trato gastrointestinal, doença aguda ou crônica, sedentarismo ou fisicamente ativo, estado nutricional e idade impactam diretamente na biodisponibilidade.<sup>177</sup>. Todos estes fatores podem ter influenciado nos efeitos destes estudos investigados.
- O consumo alimentar dos indivíduos é fator importante, e que os estudos também não associaram com os desfechos, apesar de terem emitidos algumas orientações pontuais. Buford et al.<sup>84</sup> recomendou seus pacientes a não modificarem o hábito alimentar, Paradis et al. instruiu a manter o hábito alimentar bem como a prática de atividade física, e Grabs et al. orientou os avaliados a modificarem seus hábitos alimentares, dentre as medidas estimuladas houve retirada de fontes de bromelina. Esse aspecto da ingestão alimentar é extremamente importante, porque uma dieta rica em antioxidantes pode colaborar para redução dos marcadores inflamatórios<sup>178, 179, 180</sup>, além de que o inverso também pode ocorrer, em que uma dieta desregulada, rica em gorduras pode aumentar o estado inflamatório do indivíduo.<sup>181</sup> A composição físico-química da dieta bem como a carga dietética, fonte e matriz alimentar tem impacto significativo na maneira como o organismo processa os nutrientes e também na química da digestão, absorção e distribuição dos nutrientes.<sup>182</sup>
- E por fim, a diferença entre os parâmetros inflamatórios e métodos empregados são fatores que compromete a comparação e por conseguinte a nossa conclusão do efeito. Por exemplo: apenas um estudo investigou

genes associados à inflamação<sup>84</sup>, e há marcadores sanguíneos que só foram investigados em um único estudo, como: COX-2<sup>84</sup>, adiponectina<sup>84</sup>, IL-2, IL-5 e IL-13<sup>33</sup>, fibrinogênio.<sup>88</sup> E quando alguns parâmetros foram avaliados em populações distintas, a forma de suplementação era diferente. Os biomarcadores sanguíneos são passíveis de resultados errados, porque são influenciados por condições como pré-preparo ao exame, forma de coleta e armazenamento da amostra, e método de avaliação.

## 6. CONCLUSÃO

O efeito anti-inflamatório da bromelina tanto associada quanto isolada, é inconsistente, devido a heterogeneidade das doses utilizadas, estado de saúde dos participantes, e dos parâmetros inflamatórios adotados nos estudos. Além disto, os estudos não relataram o consumo alimentar dos participantes, que é um fator que pode gerar um potencial erro, e que deveria ser ajustado na análise estatística.

Entretanto, a suplementação de bromelina promoveu efeitos benéficos pontuais, tais como: redução dos níveis de IL-6, IL-5, IL-12, COX, PCR, PGE-2, MMP, e elevação dos níveis de IL-10. Cada tecido apresenta peculiaridade em relação à resposta inflamatória, o que não nos permite generalizar o efeito para todos os tipos de inflamação, uma vez que pode variar conforme a saúde metabólica do indivíduo, e os estudos aqui investigados apresentavam indivíduos com diversas condições clínicas.

O uso de suplementação de bromelina, tanto isolada como associada a outros compostos, parece promover efeitos colaterais toleráveis, contudo, deve-se ter cautela com a utilização a longo prazo, uma vez que notamos uma tendência de maior número efeitos adversos em estudos com maior tempo de suplementação. Esses achados fornecem evidências que apoiam uma investigação mais aprofundada para confirmar a dose, duração e população indicada, em que a bromelina exerce efeitos anti-inflamatórios.

## REFERÊNCIAS

1. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816-27.
2. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826-31.
3. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
4. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(8):551-67.
5. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098.
6. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S33–S40.
7. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S24-32.
8. Mequanint W, Makonnen E, Urga K. In vivo anti-inflammatory activities of leaf extracts of *Ocimum lamiifolium* in mice model. *J Ethnopharmacol*. 2011; 134(1):32-6.
9. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
10. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sports Medicine*. 2001;31(2):115-44.

11. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8.
12. Chung HY, Kim DH, Lee EK, Chung KW, Chung S, Lee B, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis*. 2019;10(2):367-82.
13. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 Levels in healthy older men. *Medicine Science Sports Exercise*. 2004; 36(6): 960-964, 2004.
14. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):577-85.
15. Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010;140(6):935-50.
16. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.
17. Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, Fujita M, Li S, Kim S, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur J Immunol*. 2016;46(5):1067-81.
18. Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello CA, O'Neill L, Netea MG. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(6):344-57.
19. Blom AM. The role of complement inhibitors beyond controlling inflammation. *J Intern Med*. 2017;282(2):116-28.

20. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(2):227-35.
21. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *Faseb j.* 2007;21(2):325-32.
22. Theoharides TC, Alysandratos K-D, Angelidou A, Delivanis D-A, Sismanopoulos N, Zhang B, et al. Mast cells and inflammation. *Biochimica et biophysica acta.* 2012;1822(1):21-33.
23. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9(6):7204-18.
24. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
25. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, Vaiman D, Borderie D, Streuli I, et al. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2001-9.
26. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-25.
27. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013;13(3):435-44.
28. De Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, Andersen SN, et al. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(10):1606-13.

29. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015;35(2):583-98.
30. Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, et al. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat Med*. 2017;23(6):723-32.
31. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(6):1043-8.
32. Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des*. 2012;18(26):3831-52.
33. Müller S, März R, Schmolz M, Drewelow B, Eschmann K, Meiser P. Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration - new evidence on the antiinflammatory mode of action of bromelain. *Phytother Res*. 2013;27(2):199-204.
34. Secor ER, Jr., Shah SJ, Guernsey LA, Schramm CM, Thrall RS. Bromelain limits airway inflammation in an ovalbumin-induced murine model of established asthma. *Altern Ther Health Med*. 2012;18(5):9-17.
35. Secor ER, Jr., Szczepanek SM, Castater CA, Adami AJ, Matson AP, Rafti ET, et al. Bromelain Inhibits Allergic Sensitization and Murine Asthma via Modulation of Dendritic Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:702196.

36. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int.* 2012;2012:976203.
37. Hossain MM, Lee SI, Kim IH. Effects of bromelain supplementation on growth performance, nutrient digestibility, blood profiles, faecal microbial shedding, faecal score and faecal noxious gas emission in weanling pigs. *Veterinari Medicina.* 2015; 60(10): 544-552.
38. Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(1):121-5.
39. Wang W, Zhang L, Guo N, Zhang X, Zhang C, Sun G, Xie J, et al. Functional properties of a cysteine proteinase from pineapple fruit with improved resistance to fungal pathogens in *Arabidopsis thaliana*. *Molecules.* 2014 Feb 21;19(2):2374-89.
40. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(9):1234-45.
41. Rabelo AP, Tambourgi EB, Pessoa A, Jr. Bromelain partitioning in two-phase aqueous systems containing PEO-PPO-PEO block copolymers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;807(1):61-8.
42. Gautam SS, Mishra SK, Dash V, Goyal AK, Rath G. Comparative study of extraction, purification and estimation of bromelain from stem and fruit of pineapple plant. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;34(2):67-76.
43. Xue Y, Wu C-Y, Branford-White CJ, Ning X, Nie H-L, Zhu L-M. Chemical modification of stem bromelain with anhydride groups to enhance its stability and catalytic activity. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* 2010;63(3):188-93.



44. Hale LP, Greer PK, Trinh CT, James CL. Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(4):783-93.
45. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett.* 2010;290(2):148-56.
46. De Lencastre Novaes LC, Jozala AF, Lopes AM, de Carvalho Santos-Ebinuma V, Mazzola PG, Pessoa Junior A. Stability, purification, and applications of bromelain: A review. *Biotechnol Prog.* 2016;32(1):5-13.
47. Dutta S, Bhattacharyya D. Enzymatic, antimicrobial and toxicity studies of the aqueous extract of *Ananas comosus* (pineapple) crown leaf. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(2):451-457.
48. Elavarasan K, Naveen Kumar V, Shamasundar BA. Antioxidant and Functional Properties of Fish Protein Hydrolysates from Fresh Water Carp (*Catla catla*) as Influenced by the Nature of Enzyme. *Journal of Food Processing and Preservation.* 2014;38(3):1207-14.
49. Vilanova Neta JL, da Silva Lédo A, Lima AA, Santana JC, Leite NS, Ruzene DS, et al. Bromelain enzyme from pineapple: in vitro activity study under different micropropagation conditions. *Appl Biochem Biotechnol.* 2012;168(2):234-46.
50. Benucci I, Esti M, Liburdi K. Effect of free and immobilised stem bromelain on protein haze in white wine. *Australian Journal of Grape and Wine Research.* 2014;20(3):347-52.
51. Kong X, Zhou H, Qian H. Enzymatic hydrolysis of wheat gluten by proteases and properties of the resulting hydrolysates. *Food Chemistry.* 2007;102(3):759-63.

52. Orsini RA. Bromelain. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(7):1640-4.
53. Errasti ME, Prospitti A, Viana CA, Gonzalez MM, Ramos MV, Rotelli AE, et al. Effects on fibrinogen, fibrin, and blood coagulation of proteolytic extracts from fruits of *Pseudananas macrodentes*, *Bromelia balansae*, and *B. hieronymi* (Bromeliaceae) in comparison with bromelain. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(4):441-9.
54. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL. Anticancer Property of Bromelain With Therapeutic Potential in Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Cancer Investigation.* 2013;31(4):241-50.
55. Dhandayuthapani S, Perez HD, Paroulek A, Chinnakkannu P, Kandalam U, Jaffe M, et al. Bromelain-induced apoptosis in GI-101A breast cancer cells. *J Med Food.* 2012;15(4):344-9.
56. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns.* 2014;40(3):466-74.
57. Aichele K, Bubel M, Deubel G, Pohlemann T, Oberringer M. Bromelain down-regulates myofibroblast differentiation in an in vitro wound healing assay. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013;386(10):853-63.
58. Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical reports.* 2016;5(3):283-8.
59. Bolten WW, Glade MJ, Raum S, Ritz BW. The Safety and Efficacy of an Enzyme Combination in Managing Knee Osteoarthritis Pain in Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis.* 2015;2015:251521.

60. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, Silberstein E, Sagi A, Rosenberg L. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns*. 2012;38(1):108-12.
61. Wu SY, Hu W, Zhang B, Liu S, Wang JM, Wang AM. Bromelain ameliorates the wound microenvironment and improves the healing of firearm wounds. *J Surg Res*. 2012;176(2):503-9.
62. Borrelli F, Capasso R, Severino B, Fiorino F, Aviello G, De Rosa G, et al. Inhibitory effects of bromelain, a cysteine protease derived from pineapple stem (*Ananas comosus*), on intestinal motility in mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(8):745-e331.
63. Tochi BN, Wang Z, Xu SY, Zhang W. Therapeutic Application of Pineapple Protease (Bromelain): A Review. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2008; 7(4): 513-20.
64. Büttner L, Achilles N, Böhm M, Shah-Hosseini K, Mösges R. Efficacy and tolerability of bromelain in patients with chronic rhinosinusitis--a pilot study. *B-ent*. 2013;9(3):217-25.
65. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496-506.
66. Praveen NC, Rajesh A, Madan M, Chaurasia VR, Hiremath NV, Sharma AM. In vitro Evaluation of Antibacterial Efficacy of Pineapple Extract (Bromelain) on Periodontal Pathogens. *J Int Oral Health*. 2014;6(5):96-8.
67. Bala M, Ismail NA, Mel M, Jami MS, Salleh HM, Amid A. Bromelain production: current trends and perspective. *Arch Des Sci*. 2012;65(11):369-99.

68. Ketnawa S, Chaiwut P, Rawdkuen S. Pineapple wastes: A potential source for bromelain extraction. *Food and Bioproducts Processing*. 2012;90(3):385-91.
69. Wallace JM. Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade--eicosanoids, cyclooxygenases, and lipoxygenases--as an adjunct in cancer therapy. *Integr Cancer Ther*. 2002;1(1):7-37.
70. Bhui K, Prasad S, George J, Shukla Y. Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway. *Cancer Lett*. 2009;282(2):167-76.
71. Onken JE, Greer PK, Calingaert B, LP. Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clin Immunol*. 2008;126(3):345-52.
72. Bakare AO, Owoyele BV. Bromelain reduced pro-inflammatory mediators as a common pathway that mediate antinociceptive and anti-anxiety effects in sciatic nerve ligated Wistar rats. *Scientific Reports*. 2021;11(1):289.
73. Badriyya E, Pratiwi AR, Dillasamola D, Aldi Y, Husni E. Topical Anti-Inflammatory Activity of Bromelain. *Pharmacognosy Journal*. 2020;12(6s):1586-1593.
74. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4(1):1.
75. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev*. 2017, 6, 245.

76. Ferguson JJA, Abbott KA, Garg ML. Anti-inflammatory effects of oral supplementation with curcumin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. 2019;1–24.
77. Ross R, Chaput JP, Giangregorio LM, Janssen I, Saunders TJ, Kho ME. et al. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Adults aged 18-64 years and Adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020, 45(10):S57-S102.
78. Finnis DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-695.
79. Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010, 19;140(6):935-50.
80. Bränn E, Edvinsson Å, Rostedt PA, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Sci Rep*. 2019, 12;9(1):1863.
81. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 11;(7308):334-36.
82. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F. et al. Clinical trial registration--looking back and moving ahead. *N Engl J Med*. 2007, 28;356(26):2734-36
83. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:14898.

84. Buford TW, Cooke MB, Redd LL, Hudson GM, Shelmadine BD, Willoughby DS. Protease supplementation improves muscle function after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(10):1908-14.
85. Giannini A, Palla G, Goglia L, Genazzani AR, Genazzani A, Simoncini T. Effects of Preoperative and Perioperative Administration of Wobenzym Vital on Minimal-Mild Endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(2):71-7.
86. Paradis ME, Couture P, Gignoux I, Marin J, Vohl M-C, Lamarche B. Impact of systemic enzyme supplementation on low-grade inflammation in humans. *PharmaNutrition.* 2015;3(3):83-8.
87. Grabs V, Kersten A, Haller B, Braun S, Nieman DC, Halle M, et al. Rutoside and Hydrolytic Enzymes Do Not Attenuate Marathon-Induced Inflammation. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(3):387-95.
88. Kasemsuk T, Saengpetch N, Sibmooh N, Unchern S. Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2531-40.
89. Ley CM, Ni Q, Liao X, Gao H-l, Robinson N. Bromelain and cardiovascular risk factors in diabetes: An exploratory randomized, placebo controlled, double blind clinical trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine.* 2016;22(10):728-37.
90. Lindstedt SL, LaStayo PC, Reich TE. When active muscles lengthen: properties and consequences of eccentric contractions. *News Physiol Sci.* 2001;16:256-61.
91. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lafeber FP. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin-E2. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):52-8.
92. Kelly GS. Bromelain: A literature review and discussion of its therapeutic applications. *Alternative Medicine Review.* 1996;1:243-57.

93. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:c7086.
94. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* (Clinical research ed). 2008;336(7651):995-8.
95. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008;21:117–33.
96. Tzoulaki I, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Leinonen M, Pouta A, Paldanius M, et al. Size at birth, weight gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Heart J*. 2008;29:1049–56.
97. Murray ET, Hardy R, Hughes A, Wills A, Sattar N, Deanfield J, et al. Overweight across the life course and adipokines, inflammatory and endothelial markers at age 60-64 years: evidence from the 1946 birth cohort. *Int J Obes*. 2015;39:1010–8.
98. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest*. 2007; 117, 175–84.
99. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol. Rev*. 2012; 249, 218–38.
100. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*. 2013;63(1):149-64.

101. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. 2018;11(5):627-35.
102. Guerhazi A, Roemer FW, Haugen IK, Crema MD, Hayashi D. MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):236-51.
103. Vincent TL. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):449-54.
104. Olson SA, Horne P, Furman B, Huebner J, Al-Rashid M, Kraus VB, et al. The role of cytokines in posttraumatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(1):29-37.
105. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(2):77-94.
106. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(11):1890-6.
107. Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E, de Craen AJ, Meulenbelt I, Rosendaal FR, et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1165-9.
108. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Frölich M, Huizinga TW, Westendorp RG, et al. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(7):942-7.
109. Scott DL, Berry H, Capell H, Coppock J, Daymond T, Doyle DV, et al. The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in



osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(10):1095-101.

110. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.

111. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003(135):43-9.

112. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010;39(4):294-312.

113. Goldfine AB, Fonseca V, Shoelson SE. Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):162-7.

114. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. the CoLaus study. *PloS one*. 2012;7(12):e51768-e.

115. Xu JW, Morita I, Ikeda K, Miki T, Yamori Y. C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. *Mol Endocrinol*. 2007;21(2):564-73.

116. Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? *Diabetologia*. 2008;51(6):926-40.

117. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med*. 2011;17(5-6):568-73.
118. Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine*. 2017;98:59-70.
119. Fulkerson PC, Schollaert KL, Bouffi C, Rothenberg ME. IL-5 triggers a cooperative cytokine network that promotes eosinophil precursor maturation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2014;193(8):4043-52.
120. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):186-200.
121. Zhang J. Yin and yang interplay of IFN-gamma in inflammation and autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2007;117(4):871-3.
122. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*. 2007;45(2):27-37.
123. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180-8.
124. Manhart N, Akomeah R, Bergmeister H, Spittler A, Ploner M, Roth E. Administration of proteolytic enzymes bromelain and trypsin diminish the number of CD4+ cells and the interferon-gamma response in Peyer's patches and spleen in endotoxemic balb/c mice. *Cell Immunol*. 2002;215(2):113-9.
125. Engwerda CR, Andrew D, Ladhams A, Mynott TL. Bromelain modulates T cell and B cell immune responses in vitro and in vivo. *Cell Immunol*. 2001;210(1):66-75.

126. Barth H, Guseo A, Klein R. In vitro study on the immunological effect of bromelain and trypsin on mononuclear cells from humans. *Eur J Med Res.* 2005;10(8):325-31.
127. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):170-81.
128. Engelhardt KR, Grimbacher B. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;380:1-18.
129. Gabryšová L, O'Garra A. Regulating the regulator: Bhlhe40 directly keeps IL-10 in check. *The Journal of experimental medicine.* 2018;215(7):1767-9.
130. Wang X, Wong K, Ouyang W, Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(2).
131. Hyldahl RD, Hubal MJ. Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve.* 2014;49(2):155-70.
132. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology.* 2011;10:12-.126.
133. Cornish SM, Johnson ST. Systemic cytokine response to three bouts of eccentric exercise. *Results in Immunology.* 2014;4:23-9.
134. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev.* 2012;18:42-97.

135. Balasubbramanian D, Goodlett BL, Mitchell BM. Is IL-12 pro-inflammatory or anti-inflammatory? Depends on the blood pressure. *Cardiovasc Res.* 115. England2019. p. 998-9.
136. Zhao X, Boenisch O, Yeung M, Mfarrej B, Yang S, Turka LA, et al. Critical role of proinflammatory cytokine IL-6 in allograft rejection and tolerance. *Am J Transplant.* 2012;12(1):90-101.
137. Nuvoli B, Galati R. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor, and aromatase signaling in inflammation and mesothelioma. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):844-52.
138. Lee YY, Yang YP, Huang PI, Li WC, Huang MC, Kao CL, et al. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine. *Brain Res Bull.* 2015;116:98-105.
139. Nielsen HG, Øktedalen O, Opstad P-K, Lyberg T. Plasma Cytokine Profiles in Long-Term Strenuous Exercise. *Journal of Sports Medicine.* 2016;2016:7186137.
140. Schild M, Eichner G, Beiter T, Zügel M, Krumholz-Wagner I, Hudemann J, et al. Effects of Acute Endurance Exercise on Plasma Protein Profiles of Endurance-Trained and Untrained Individuals over Time. *Mediators of inflammation.* 2016;2016:4851935-.
141. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607-15.
142. Allen SC. Ageing, exercise and the chemistry of inflammation. *Reviews in Clinical Gerontology.* 2015;25(2):73-80.
143. Silveira LS, Antunes Bde M, Minari AL, Dos Santos RV, Neto JC, Lira FS. Macrophage Polarization: Implications on Metabolic Diseases

- and the Role of Exercise. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2016;26(2):115-32.
144. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol*. 2018;30(11):511-28.
145. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79.
146. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-75.
147. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748-62.
148. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(4).
149. Govindan S, Ahmad SN, Vedicherla B, Kodati V, Jahan P, Rao KP, et al. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis, uterine fibroids and breast cancer. *Cancer Biomark*. 2007;3(2):73-8.
150. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):447-57.
151. Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Gattei U. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med*. 2013;31(2):133-43
152. Karaman Y, Uslu H. Complications and their management in endometriosis surgery. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):685-92.

153. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
154. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
155. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(4):155-70.
156. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):232-44.
157. Weng J, Li Y, Li J, Shen L, Zhu L, Liang Y. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2021; 6(5), 344–346.
158. Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(4):721-34.
159. Kearney DJ, McDermott K, Martinez M, Simpson TL. Association of participation in a mindfulness programme with bowel symptoms, gastrointestinal symptom-specific anxiety and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34(3):363-73.
160. Jerndal P, Ringström G, Agerforz P, Karpefors M, Akkermans LM, Bayati A. et al. Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jun;22(6):646-e179.
161. Portincasa P, Maggipinto A, Berardino M, Bonfrate L, Costin S, Todarello O. et al. Assessing gastrointestinal symptoms and perception, quality of life, motility, and autonomic neuropathy in clinical studies. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009;18(2):205-11.

162. Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, Lee SG, Oh JH, Park JM. et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World journal of gastroenterology*, 2008; 14(41), 6388–6394.
163. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB. et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(4):194-204.
164. Bovenschen HJ, Laheij RJ, Tan AC, Witteman EM, Rossum LG, Jansen JB. Health-related quality of life of patients with gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;1;20(3):311-9.
165. Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, Tareq AM, Nainu F, Cicia D. et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life*. 2021; 11(4):317.
166. Houck JC, Chang CM, Klein G. Isolation of an effective debriding agent from the stems of pineapple plants. *Int. J. Tissue React*. 1983, 5, 125–134.
167. Page MJ, Altman DG, Shamseer L, McKenzie JE, Ahmadzai N, Wolfe D, et al. Reproducible research practices are underused in systematic reviews of biomedical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2018;94:8–18.
168. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(39):663-68.
169. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. NY Acad. Sci*. 2000; 908, 244–54.

170. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jørgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol.* 2003, 132: 24-31.
171. Gordon CJ, Rowsey PJ, Bishop BL, Ward WO, Macphail RC. Serum biomarkers of aging in the Brown Norway rat. *Exp Gerontol,* 2011; 46: 953-957.
172. Chung HY, Kim DH, Lee EK, Chung KW, Chung S, Lee B. et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis.* 2019;10(2):367-382.
173. Kara-Junior N. Como mensurar a precisão dos resultados de estudos clínicos. *Rev Bras Oftalmol.* 2014; 73 (3): 133-4.
174. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ.*1998;316:61-6.
175. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.
176. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM. Et al. Consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *British Journal of Sports Medicine.* 2018;52:439-455.
177. Pressman P, Clemens RA, Hayes AW. Bioavailability of micronutrients obtained from supplements and food: A survey and case study of the polyphenols. *Toxicology Research and Application.* 2017.



178. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardio.* 2004;44:152-158.
179. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M. et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease  
*Eur J Clin Nutr.* 2008; 62: 651- 59.
180. Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang WB, Zhang X, Li HL et al. Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112: 996-1004.
181. Duan Y, Zeng L, Zheng C, Song B, Li F, Kong X, Xu X. et al. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:2649.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Protocolo registrado no prospero

#### 1 – Review the title

Effects of bromelain supplementation on inflammatory process:  
systematic review

#### 2 – Title of the original language.

Effects of bromelain supplementation on inflammatory process:  
systematic review

#### 3 – Expected or actual start date.

09/10/2020

#### 4 – Expected completion date.

03/11/2021

#### 5 – Review phase at the time of this submission.

Review steps	Initiate	Concluded
Preliminary research	Yes	Yes
Piloting the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of survey results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias assessment (quality)	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Not

#### 6 – Named contact.

Sra. Irislene Costa Pereira

**7. Named contact email.**

irislleny\_cx@hotmail.com

**8. Named contact address**

Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Department of Biophysics and Physiology, Health Sciences Center, Federal University of Piauí, Teresina, Brazil.

**9. Telephone number of the named contact.**

+558699845-9700

**10. Organizational affiliation of the review.**

DOMEN. Organization web address: <https://www.domenrg.com>

**11. Review team members and their organizational affiliations**

Sra. Irislene Costa Pereira. DOMEN

Sra. Álina Mara Carvalho Pedrosa – Santos. DOMEN

Sra. Ana Rafaela Silva Pereira . LAPGENIC

Sra. Taline Alves Nobre . TOXIGEN

Sra. Athanara Alves de Sousa . TOXIGEN

Sr. João Marcelo de Castro e Sousa. LAPGENIC

Sr. Francisco Leonardo Torres – Leal. DOMEN

**12. Financing sources / sponsors.**

- Laboratory of Research in Toxicological Genetics (LAPGENIC), Federal University of Piauí, Brazil.

- Nucleus of Toxicological Research and Genetics and Antitumor Evaluation (TOXIGEN), Federal University of Piauí, Brazil.

**13. Interest conflicts.**

None

**14. Collaborators**

**15. Review question.**

Does bromelain supplementation have anti-inflammatory effects?

**16. Researches.**

PubMed , Web of Science, Scopus and Cochrane Studies in English, Portuguese and Spanish and without limitation of the year of publication.

**17. URL for search strategy.**

**18. Condition or domain under study.**

Inflammation refers to an inflammatory response that involves a change in the type of cells present at the site of the inflammation. It is characterized by the simultaneous destruction and repair of the inflammatory process tissue. It may occur after an acute form of inflammation or be a prolonged, low-grade form.

**19. Participants / population.**

**Inclusion:** Population in general, aged 18 or over, of both sexes, diagnosed with some type of inflammation.

**Exclusion:** Children and adolescents, pregnant and lactating women.

**20. Intervention (s), exhibition (s).**

**Inclusion:** Studies developed in humans with an acute or chronic inflammatory process that received supplementation with isolated or associated bromelain will be included.

**Exclusion:** Experimental studies on animal models will be excluded.

**21. Comparator (s) / control.**

Placebo or control.

**22. Types of study to be included.**

Clinical trial

**23. Context.**

Bromelain supplementation can have positive effects in the control of inflammatory parameters.

**24. Main results.**

Effect measures

Effects of bromelain on inflammatory markers

**25. Additional results.**

Not applicable.

**26. Data extraction (selection and coding).**

The following information will be extracted from the studies: first author, year of publication, country, number of participants, type of study, characterization of the population, type of inflammation, type of intervention, parameters evaluated in the study, main results identified.

### **27. Bias risk assessment (quality).**

RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Sterne, JAC. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:14898.

### **28. Strategy for data synthesis.**

After data extraction, it will be organized in tables and, if possible, we will perform statistical analysis in order to obtain the effect of the evaluated variables.

### **29. Analysis of subgroups or subsets.**

Subgroup analysis will not be performed.

### **30. Type and method of review.**

Review type	
Cost-benefit ratio	Not
Diagnostic	Not
Epidemiological	Not
Meta-analysis of individual patient data (DPI)	Not
Intervention	Not
Meta-analysis	If possible, yes
Methodology	Not
Narrative synthesis	Not
Network meta-analysis	Not
Preclinical	Not
Prevention	Not
Prognostic	Not
Prospective meta-analysis (PMA)	Not
Review of revisions	Not

Delivery service	Not
Synthesis of qualitative studies	Not
Systematic review	Yes

### Health area of the review

Abuse of alcohol or other substance	Not
Blood and immune system	Yes
Cancer	Not
Cardiovascular system	Not
Elderly care	Not
Children's health	Not
Complementary therapies	Not
Crime and justice	Not
Oral health	Not
Digestive system	Not
Ear, nose and throat	Not
Education	Not
Endocrine and metabolic disorders	Not
Eye disorders	Not
General interest	Not
Genetics	Not
Health inequality / health equity	Not
Infections and infestations	Not
International development	Not
Mental health and behavioral conditions	Not
Skeletal muscle	Not
Neurological	Not
Nursing	Not
Obstetrics and gynecology	Not
Oral health	Not
Palliative care	Not
Perioperative care	Not
Physiotherapy	Not

Pregnancy and childbirth	Not
--------------------------	-----

**31. Language.**

English Portuguese and Spanish.

**32. \* Country.**

Brazil

**33. Other registration details.**

**34. Reference and / or URL of the published protocol.**

**35. Disclosure plans.**

We intend to publish after the completion of all steps.

**36. Keywords.**

“Bromelain”, “Bromelains”, “Randomized controlled trial”, “Clinical trial”

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

**38. Current status of the review.**

Review in progress

**39. Any additional information.**

**Provide any other information that the review team considers relevant to the review record.**

**40. Details of the final report / publication.**



## **PÊNNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIODICO FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY**

**Fator de Impacto:** 4.6

**Qualis Novo:**

**Qualis 2013/2016:** A1 em Ciência dos Alimentos, e em Nutrição

### **EFFECTS OF BROMELAIN SUPPLEMENTATION ON HEPATIC INJURY: SYSTEMATIC REVIEW OF PRECLINICAL STUDIES**

Irislene Costa Pereira<sup>1</sup>; Álina Mara Carvalho Pedrosa-Santos<sup>1</sup>; Lucillia Rabelo de Oliveira Torres<sup>2</sup>; Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva<sup>3</sup>; João Marcelo de Castro e Sousa<sup>3</sup>; Francisco Leonardo Torres-Leal<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition Research Group (DOMEN), Department of Biophysics and Physiology, Center for Health Sciences, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil.

<sup>2</sup>Federal Institute of Education, Science and Technology of Maranhão, Caxias, Maranhão, Brazil.

<sup>3</sup>Laboratory of Genetical Toxicology, Center for Health Sciences, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil

\*Federal University of Piauí. Department of Biophysics and Physiology. Teresina - PI – Brazil. E-mail: torresleal@ufpi.edu.br

#### **Highlights:**

- Bromelain has protective and therapeutic effect in experimental model of liver injury;
- Bromelain modulates the levels of liver enzymes, inflammatory responses, oxidative stress, and regulation of lipid metabolism;
- Bromelain showed promising effects regardless the type of liver injury investigated.

## Abstract

Liver diseases are a relevant public health problem, with high prevalence rate, which can progress to liver failure and cellular hepatocarcinoma. The current available therapies have limited results, causing severe side effects in some patients. In this sense, bromelain, an enzyme complex derived from pineapple, has been pointed out because of its therapeutic potential in inflammatory diseases, cancer, wound healing, and liver function. This latter effect is still poorly studied but promising. Therefore, we conducted a systematic review with preclinical studies to assess whether bromelain is effect on liver damage. The literature search was carried out in August 2020 by two independent evaluators in the PubMed and Scopus databases, using the terms: “Liver disease”, “Liver injury”, “Bromelain”, employing the Boolean operators “AND” and "OR". We retrieved 317 articles, of which 4 met the eligibility criteria. We conclude that bromelain has preventive and therapeutic effects in a liver injury model to reduce liver enzyme levels, improves liver morphology, decreases oxidative stress markers, and modulates lipid metabolism.

**Keywords:** enzyme therapy; bromelain; liver injury; animal model.

## 1. INTRODUCTION

Changes in liver function are mainly caused by aflatoxin, alcohol, viruses, environmental pollutants, and toxic chemicals. The diagnosis of liver injury/disease is based on raising serum levels of liver enzymes - ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase), for instance -, increasing oxidative stress and liver necrosis, and reduced glutathione levels(Akindele et al., 2010, Ali et al., 2015, Shen et al., 2015).

Liver diseases are considered an important public health problem, with high prevalence rate, which can progress to liver failure and cellular hepatocarcinoma (Knockaert et al., 2012). The therapies available for liver disease are ineffective and have significant side effects. In this sense, there is an emerging need for novel alternative

treatments, including the use of bromelain, which has been identified as a potential therapeutic agent (Ali et al., 2015, Bishayee et al., 2010).

Bromelain consists of an enzyme complex, derived from *Ananas comosus*, available for purchase in pharmacies and health food stores, which is widely used in food, pharmaceutical industry and clinical and laboratory testing procedures. (De Lencastre Novaes et al., 2016; Dutta and Bhattacharyya, 2013, Hossain et al., 2015, Muhammad and Ahmad, 2017).

The most reported therapeutic effects of bromelain are antithrombotic and fibrinolytic activity (Errasti et al. 2016), anti-inflammatory action (Muller et al., 2013, Rosenberg et al. 2014), antitumor effect (Dhandayuthapani et al. 2012, Pillai et al. 2013), adjuvant for enhancing drug effects (Aichele et al., 2013, Bolten et al., 2015, Rathnavelu et al., 2016) among others.

Bromelain is also considered to have a hepatoprotective and therapeutic effect in preclinical studies. However, to date, there are no systematic reviews that have evaluated the effect of supplementation with bromelain in a liver injury or disease model (Alves et al., 2020; Bahde et al., 2007; Hu et al., 2020; Murad et al., 2019).

Therefore, we conducted a systematic review of preclinical studies on the effects of bromelain supplementation on liver damage, providing suggestions for future preclinical and clinical studies, and explaining the possible mechanisms of bromelain activity.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Search strategy**

The studies were selected by bibliographic search in the electronic databases PubMed and Scopus in August 2020 by two independent evaluators (AMCPS and ICP) and, in case of divergence, a consensus was reached. There was no restriction on year of publications and language. The recommendations of the Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-analyses - PRISMA (Shamseer et al., 2015) were followed.

For the search, Medical Subject Headings - MeSH descriptors or terms "Liver disease", "Liver injury", "Bromelain" were used,

employing the Boolean operators “AND” and “OR”. The search were not limited to animal models, however studies that met the eligibility criteria were developed in animal model. A PRISMA diagram with details of study selection is shown in Figure 1.

## 2.2 Inclusion criteria

We used the PICO strategy (P: population, I: intervention, C: compared, O: outcome).

- (1) Population: animal model of liver injury;
- (2) Intervention: supplementation with isolated bromelain;
- (3) Control: a group that received negative control;
- (4) Outcomes: association of bromelain supplementation on liver function.

## 2.3 Exclusion criteria

The following studies were excluded: (1) did not evaluate the effect of bromelain alone but associated with other compounds; (2) did not associate bromelain with liver function. In the first stage, 306 articles were excluded by screening titles and abstracts; in the second stage, 7 studies were excluded after the complete reading (Figure 1).

## 2.4 Study selection and data extraction

Initially, a reviewer (ICP) searched the databases for studies that answered the research question. After this screening, two reviewers (AMCPS and ICP) independently assessed the articles' eligibility and made decisions about all research (inclusion or exclusion). If they did not reach the same decision, the articles in question were discussed with a third reviewer (FLTL).

Two reviewers (AMCPS and ICP) extracted the data regardless of the results of each study. The database included: (1) basic information, including author and year of publication; (2) investigated effect (protection or treatment); (3) dose tested; (4) animal model used; (5) liver abnormality investigated; (6) main results. The differences in

the extracted data were resolved after discussion with a third reviewer (FLTL).

### 3. RESULTS

In total, 317 articles were identified, where four were selected for review, since investigated the effect of bromelain supplementation in a liver injury model. A detailed description of the studies is shown in Table 1. One study evaluated the therapeutic effect, while the others investigated protective effect. The investigated doses ranged from 0.1 to 40 mg/kg of body weight. The forms of administration differed among the studies: Bahde et al. (2007) used the intravenous route, Murad et al. (2019) and Hu et al. (2020) orally, and Alves et al. (2020) intraperitoneally. As for the animal model used, three studies used rats (Wistar), and one used mice (C57BL / 6).

In general, it was found that bromelain has therapeutic and protective effects in animal model of liver injury. Alves et al. (2020) observed that bromelain supplementation has effects on liver function, since there was a reduction in liver steatosis, a decrease in liver oxidative stress through increased GPX (glutathione peroxidase), and a decrease in MDA (malondialdehyde), MPO (myeloperoxidase), AST (aspartate aminotransferase), cholesterol, triglycerides, and neutrophils.

The increased activity of specific enzymes in the plasma is an indicator of liver disease. When they are released into the bloodstream in excess, they reveal that the organ is in deterioration process. AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), and alkaline phosphatase are enzymes classically associated with liver damage (Contreras-Zentell and Hernandez-Munoz, 2016, Goorden et al., 2013, Wang et al., 2015).

Hu et al. (2020) showed that supplementation for 12 weeks with bromelain prevented the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by reducing adipose tissue and regulating hepatic lipid metabolism. The authors highlight that bromelain has therapeutic potential in NAFLD treatment and other metabolic diseases such as obesity.

Bahde et al. (2007) observed that low dose bromelain (0.1 mg/kg) had a positive liver effect, promoting the reduction of leukocyte adhesion and recruitment of Kupffer cells, and consequently reducing the injury caused by hot ischemia. However, high dose (10 mg/kg) generated an increase in liver damage due to increased immune response, through the increase of leukocytes and Kupffer cells. Murad et al. (2019) also noted that the lowest bromelain dose had significant effects against liver damage by reducing ALT and AST, total proteins, MDA, and improving liver tissue morphology.

Despite the studies showing different models of hepatic changes, bromelain is pointed out as a natural agent with therapeutic and protective potential in liver damage models of preclinical studies with doses and time of treatment.

#### **4. DISCUSSION**

This study evaluated whether bromelain is efficient in protecting and treating liver damage in an experimental model. Despite the small number of studies, it is noted that bromelain has a therapeutic and protective effect on metabolic changes caused by different agents, such as a high-fat diet, hot ischemia, and drugs.

Liver injury induced by ischemia has as main characteristic in the early and late phase, the increase of oxidative stress and inflammatory response, respectively (Miranda et al., 2004). Reducing recruitment of Kupffer cells is essential to reduce the inflammatory process since these cells produce IL-1 and 6 (interleukin 1 and 6) and TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), which activate and stimulate the liver's starry cells and contributes to the development of fibrosis (Amirshahrokhi et al., 2010; Friedman, 2008).

The effect observed by Bahde et al. (2007) on reducing Kupffer cells can impact other inflammatory markers such as interleukins. It is noted that bromelain can activate the immune response to cellular stress, which can prevent the development of liver disorders (Rathnavelu et al., 2016).

Classically, the liver was not considered an immune organ; however, this is no longer supported, since it is capable of synthesizing

acute phase proteins, cytokines and chemokines, and contains several resident immune cells (Nemeth et al., 2009). In the liver, hemodynamic changes, leukocyte migration to adjacent tissues and the secretion of inflammatory mediators are controlled. When an imbalance occurs, it generates liver damage that eventually can progress to liver diseases, such as cellular hepatocarcinoma (Robinson et al., 2016).

In addition to controlling the immune response, bromelain attenuated liver steatosis, cholesterol and triglycerides. The action of bromelain activity on controlling lipid metabolism is due to its ability to decrease the expression of adipogenic genes, such as C/EBP $\alpha$  (alpha enhancer protein binding CCAAT) and PPAR $\gamma$  (receptors activated by peroxisome proliferators) and induce the process of lipolysis and apoptosis in mature adipocytes (Dave et al., 2012).

Physiologically, the liver is regulated by the integration of several metabolic pathways, including  $\beta$ -oxidation of fatty acids, lipogenesis de novo, bile acid synthesis and assembly and synthesis of VLDL (very low density lipoprotein). When liver stress alters lipid metabolism, it favors the development of liver disease (Adiels et al., 2006, Cicero et al., 2018, Houten and Wanders, 2010, Lambert et al., 2014).

Bromelain promotes a protective effect against liver damage by reducing body weight, cholesterol levels and hepatic triglycerides, by increasing LRP1 proteins (protein-1 related to low density lipoprotein receptor), LDLR (receptor low-density lipoprotein) and SR-BI (class B scavenger receptor, type I) and also due to the decrease in free fatty acid levels. Adipocyte size reduction was also observed with bromelain supplementation (Hu et al., 2020).

Another critical aspect of the protective and therapeutic effect of bromelain on liver function is the regulation of oxidative stress. Alves et al. (2020) and Murad et al. (2019) showed that bromelain supplementation reduced pro-oxidative markers and increased antioxidant enzymes. The increase in CAT (catalase), SOD (superoxide dismutase), GPx and GSH (reduced glutathione) collaborate to reduce oxidative agents, which consequently prevent cell damage (Sharma et al., 2013; Bist et al., 2021).

The liver is an organ very susceptible to damage by internal and external agents, since it performs numerous functions, such as metabolizing nutrients and drugs. When there is an imbalance between oxidizing and antioxidant agents, it consequently generates degradation of proteins, lipids and even DNA. Genetic changes resulting from oxidative stress as well as progressive liver damage can lead to ischemia, regeneration, necrosis and apoptosis of hepatocytes, which can progress to liver disease (Cichoż-Lach and Michalak, 2014).

This regulation of oxidizing and antioxidant agents plays a central role, considering that reactive oxygen species (ROS) are eliminated by the antioxidant defense system, such as CAT (catalase), GSH (glutathione peroxidase) SOD (superoxide dismutase) under normal physiological conditions (Dai et al., 2016). In situations of pathological stress, the increased ROS promote activation of inflammatory cells, such as TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) and interleukins (IL-1 $\beta$  and IL-6) that can promote hepatocyte apoptosis (Ma et al., 2016). Both oxidative stress and inflammation are factors that influence liver disease from the early stage to the advanced stage (Liu et al., 2017).

Supplementation with pineapple vinegar has a preventive effect against liver damage by decreasing the levels of ALT and AST (Mohamad et al., 2015, Yantih et al., 2017) alkaline phosphatase, iNOS (inducible nitric oxide synthase) and NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), MDA (malondealdehyde) and NO (nitric oxide), and increased GSH (glutathione reductase), SOD (superoxide dismutase) (Mohamad et al., 2015). The authors point out that these effects are due to the presence of bromelain in pineapple vinegar. These data are similar to the results described by studies that investigated the protective effect against liver injury (Bahde et al., 2017; Hu et al., 2020; Murad et al., 2019;).

The investigation of substances with hepatoprotective effect is quite relevant for public health, considering that the use of many medications (Chen et al 2015, Reuben et al., 2016, Donnelly et al., 2017), the exacerbated inflammatory response (Schuster et al., 2018) and dysregulation in lipid metabolism (Chu et al., 2014; Li et al., 2017) are factors that contribute to liver damage. Bromelain supplementation may play a fundamental role in the control of liver pathologies;



however, clinical trials are necessary to investigate these effects and safety.

Supplementation with bromelain regulates liver function, the inflammatory process, lipid metabolism, and oxidative stress regardless the type of liver injury, thus exercising a protective and therapeutic effect (Figure 2).

The main limitations of this study were: a small number of studies that addressed the guiding question, in addition to differences in animal models, routes of administration, time of supplementation, the dose used and model of liver alteration.

## REFERÊNCIAS

Adiels, M., Taskinen, M.R., Packard, C., Caslake, M.J., Soro-Paavonen, A., Westerbacka, J., Vehkavaara, S., Häkkinen, A., Olofsson, S.O., Yki-Järvinen, H., Borén, J., 2006. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 49, 755-765. doi: 10.1007/s00125-005-0125-z.

Aichele K, Bubel M, Deubel G, Pohlemann T, Oberringer M., 2013. Bromelain down-regulates myofibroblast differentiation in an in vitro wound healing assay. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 386, 853-63. doi: 10.1007/s00210-013-0890-z.

Akindede, A. J., Ezenwanebe, K. O., Anunobi, C. C., Adeyemi, O. O., 2010. Hepatoprotective and in vivo antioxidant effects of *Byrsocarpus coccineus* Schum. and Thonn. (Connaraceae). *J Ethnopharmacol*. 4, 46-52. doi: 10.1016 / j.jep.2010.02.024.

Ali, A. A., Milala, M. A., Gulani, I.A., 2015. Antimicrobial effects of crude bromelain extracted from pineapple fruit (*Ananas comosus* (Linn.) Merr.). *Advances in Biochemistry*, 3, 1-4. doi: 10.11648/j.ab.20150301.11.

Alves, E.H.P., Carvalho, A.S., Silva, F.R.P., França, L.F.C., Leonardo, D., Vasconcelos, A.C.C.G., Nascimento, H.M.S.N., Lopes, V.L.R.,

- Oliveira, J.S.; Vasconcelos, D.F.P., 2020. Bromelain reduces the non-alcoholic fatty liver disease and periodontal damages caused by ligature-induced periodontitis *Oral Diseases*. 26, 1793–1802. doi: 10.1111/odi.13476.
- Amirshahrokhi, K., Ghazi-Khansari, M., Mohammadi-Farani, A., Karimian, G., 2010. Effect of captopril on TNF- $\alpha$  and IL-10 in the livers of bile duct ligated rats. *Iran J Immunol: IJI*. 7, 247–251
- Bahde, R., Palmes, D., Minin, E., Stratmann, U., Diller, R., Haier, J., Spiegel, H.U., 2007. Bromelain ameliorates hepatic microcirculation after warm ischemia. *J Surg Res*. 39, 88-96. doi: 10.1016/j.jss.2006.10.004.
- Bishayee, A., Darvesh, A.S., Politis, T., McGory, R., 2010. Resveratrol and liver disease: from bench to bedside and community. *Liver Int*. 30, 1103-1114. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02295.x.
- Bist, R., Chaudhary, B., Bhatt, D.K., 2021. Defensive proclivity of bacoside A and bromelain against oxidative stress and AChE gene expression induced by dichlorvos in the brain of *Mus musculus*. *Sci Rep*. 11, 3668. doi: 10.1038/s41598-021-83289-8
- Bolten, W.W., Glade, M.J., Raum, S., Ritz, B.W., 2015. The safety and efficacy of an enzyme combination in managing knee osteoarthritis pain in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis*. 2015, 251521. doi: 10.1155/2015/251521.
- Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R. J., Lucena, M. I., 2015. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J. Hepatol*. 63, 503–514. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.
- Chu, Y., Gómez Rosso, L., Huang, P., Wang, Z., Xu, Y., Yao, X., Bao, M., Yan, J., Song, H., Wang, G., 2014. Liver Med23 ablation improves glucose and lipid metabolism through modulating FOXO1 activity. *Cell Res*. 24, 1250-1265. doi: 10.1038/cr.2014.120.

- Cicero, A.F.G., Colletti, A., Bellentani, S., 2018. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients*. 23, 153. doi: 10.3390/nu10091153.
- Cichoż-Lach, H, Michalak, A., 2014. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 20, 8082-8091. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082
- Contreras-Zentella, M.L., Hernandez-Munoz, R., 2016. Is liver enzyme release really associated with cell necrosis induced by oxidant stress? *Oxidative Med Cell Longev*. 2016, 3529149–3529112.
- Dai, C. S., Li, D. W., Gong, L. J., Xiao, X. L., Tang, S. S., 2016. Curcumin ameliorates furazolidone-induced DNA damage and apoptosis in human hepatocyte L02 cells by inhibiting ROS production and mitochondrial pathway. *Molecules*. 21, 1061–1075.
- Dave, S., Kaur, N.J., Nanduri, R., Dkhar, H.K., Kumar, A., Gupta, P., 2012. Inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis and lipolysis by stem bromelain in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*. 7, e30831. doi:10.1371/journal.pone.0030831
- De Lencastre Novaes, L.C., Jozala, A.F., Lopes, A.M., de Carvalho Santos-Ebinuma, V., Mazzola, P.G., Pessoa Junior, A., 2016. Stability, purification, and applications of bromelain: A review. *Biotechnol Prog*. 32, 5-13. doi: 10.1002/btpr.2190.
- Dhandayuthapani, S., Perez, H.D., Paroulek, A., Chinnakkannu, P., Kandalam, U., Jaffe, M., Rathinavelu, A., 2012. Apoptose induzida por bromelaína em células de câncer de mama GI-101A. *J Med Food*. 15, 344-349. doi: 10.1089 / jmf.2011.0145.
- Donnelly, M.C., Davidson, J.S., Martin, K., Baird, A., Hayes, P.C., 2017. Simpson KJ. Acute liver failure in Scotland: changes in

aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Aliment Pharmacol Ther.* 45, 833-843. doi: 10.1111/apt.13943

Dutta, S., Bhattacharyya, D., 2013. Enzymatic, antimicrobial and toxicity studies of the aqueous extract of *Ananas comosus* (pineapple) crown leaf. *J Ethnopharmacol.* 25, 451-7. doi: 10.1016/j.jep.2013.08.024.

Errasti, M.E., Prospitti, A., Viana, C.A., Gonzalez, M.M., Ramos, M.V., Rotelli, A.E., Caffini, N.O., 2016. Effects on fibrinogen, fibrin, and blood coagulation of proteolytic extracts from fruits of *Pseudananas macrodentes*, *Bromelia balansae*, and *B. hieronymi* (Bromeliaceae) in comparison with bromelain. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 27, 441-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000531.

Friedman, S. L. 2008. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 134, 1655–1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.003>

Goorden, S. M., Buffart, T.E., Bakker, A., Buijs, M.M., 2013. Liver disorders in adults: ALT and AST. *Ned Tijdschr Geneesk.* 157, A6443  
Hossain, M. M., Lee, S.I., Kim, I.H., 2015. Effects of bromelain supplementation on growth performance, nutrient digestibility, blood profiles, faecal microbial shedding, faecal score and faecal noxious gas emission in weanling pigs. *Veterinarni Medicina.* 60, 544-552.

Houten, S.M., Wanders, R.J.A., 2010. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *J Inherit Metab Dis* 33, 469–477. doi: 10.1007/s10545-010-9061-2

Hu, P.A., Chen, C.H., Guo, B.C., Kou, Y.R., Lee, T.S., 2020. Bromelain Confers Protection against the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Male C57bl/6 Mice. *Nutrients.* 12, 1458-1472. doi: 10.3390/nu12051458.

Knockaert, L, Berson, A., Ribault. C., Prost, P.E., Fautrel, A., Pajaud, J., Lepage, S., Lucas-Clerc, C., Bégué, J.M., Fromenty, B., Robin, M.A., 2012. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver. *Lab Invest* 92, 396–410. doi: 10.1038 / labinvest.2011.193.

Lambert, J.E., Ramos-Roman, M.A., Browning, J.D., Parks, E.J., 2014. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.*, 146, 726-735. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.049.

Liu, Y., Wang, J., Li, L., Hu, W., Qu, Y., Ding, Y., Meng, L, Teng, L., Wang, D. 2017. Hepatoprotective Effects of *Antrodia cinnamomea*: The Modulation of Oxidative Stress Signaling in a Mouse Model of Alcohol-Induced Acute Liver Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2017, 7841823. doi: 10.1155/2017/7841823.

Ma, K., Zhang, C., Huang, M. Y., Guo, Y. X., Hu, G. Q., 2016. Crosstalk between beclin-1-dependent autophagy and caspase-dependent apoptosis induced by tanshinone II A in human osteosarcoma MG-63 cells. *Oncol Rep.* 36, 1807–1818. doi: 10.3892/or.2016.5003

Miranda, L.E.C., Viaro, F., Ceneviva, R., Evora, P.R.B., 2004. As bases experimentais da lesão por isquemia e reperfusão do fígado: revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 19, 1-12. doi.org/10.1590/S0102-86502004000100001

Mohamad, N.E., Yeap, S.K., Lim, K.L., Yusof, H.M., Beh, B.K., Tan, S.W., Ho, W.Y., 2015. Sharifuddin SA, Jamaluddin A, Long K, Nik Abd Rahman NM, Alitheen NB. Antioxidant effects of pineapple vinegar in reversing of paracetamol-induced liver damage in mice. *Chin Med.* 13. doi: 10.1186/s13020-015-0030-4.

Muhammad, Z. A., Ahmad, T., 2017. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *J Pak Med Assoc.* 67, 121-125.

Müller, S., März, R., Schmolz, M., Drewelow, B., Eschmann, K., Meiser, P., 2013. Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration - new evidence on the anti-inflammatory mode of action of bromelain. *Phytother Res.* 27, 199-204. doi: 10.1002/ptr.4678.

Murad, H.M., Faris, J.K., Naji, H.H., Kadhim Al-Bawil, F. H., Ibrahim, N. J., 2019. Hepatoprotective effect of bromelain against gentamicin-induced hepatic damage in rats. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 10, 358-363.

Nemeth, E., Baird, A.W., O'Farrelly, C., 2009. Microanatomia do sistema imunológico do fígado. *Semin Immunopathol.* 31, 333-343. doi: 10.1007 / s00281-009-0173-4.

Pillai, K., Akhter, J., Chua, T. C., Morris, D.L., 2013. Anticancer property of bromelain with therapeutic potential in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest.* 31, 241-50. doi: 10.3109/07357907.2013.784777.

Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R, 2016. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* 5, 283-288. doi: 10.3892/br.2016.720.

Reuben, A., Tillman, H., Fontana, R.J., Davern, T., McGuire, B., Stravitz, R.T., Durkalski, V., Larson, A.M., Liou, I., Fix, O., Schilsky, M., McCashland, T., Hay, J.E., Murray, N., Shaikh, O.S., Ganger, D., Zaman, A., Han, S.B., Chung, R.T., Smith, A., Brown, R., Crippin, J., Harrison, M.E., Koch, D., Munoz, S., Reddy, K.R., Rossaro, L., Satyanarayana, R., Hassanein, T., Hanje, A.J., Olson, J., Subramanian, R., Karvellas, C., Hameed, B., Sherker, A.H., Robuck, P., Lee, W.M., 2016. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and

2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 164, 724-732. doi: 10.7326/M15-2211.

Robinson, M.W., Harmon, C, O'Farrelly, C., 2016. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 13, 267-276. doi: 10.1038/cmi.2016.3.

Rosenberg, L., Krieger, Y., Bogdanov-Berezovski, A., Silberstein, E., Shoham, Y., Singer, A.J., 2014. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns.* 40, 466-74. doi: 10.1016/j.burns.2013.08.013.

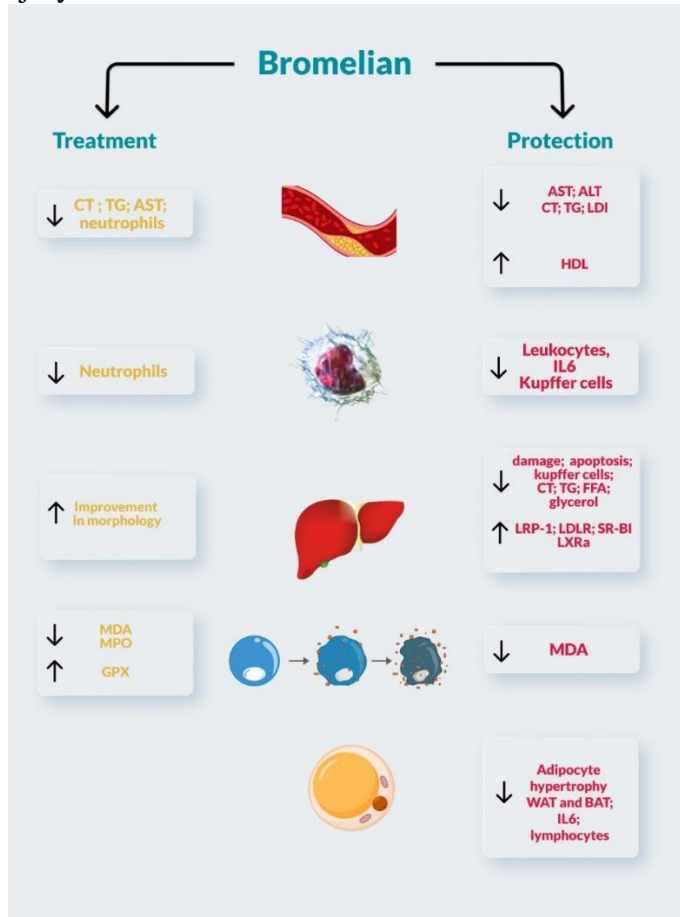
Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., 2015. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2, 1-25. doi: 10.1136/bmj.g7647.

Sharma, A., Bist, R., Bubber, P., 2013. Thiamine deficiency induces oxidative stress in brain mitochondria of *Mus musculus*. *J Physiol Biochem.* 69, 539–546. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0242-y>

Shen, J, Wong, G.L., Chan, H.L., Chan, R.S., Chan, H.Y., Chu, W.C., Cheung, B.H., Yeung, D.K., Li, L.S., Sea, M.M., Woo, J., Wong, V.W., 2015. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 30, 139-46. doi: 10.1111 / jgh.12656.

Wang, F., Li, Y., Cao, Y., Li, C., 2015. Zinc might prevent heat-induced hepatic injury by activating the Nrf2-antioxidant in mice. *Biol Trace Elem Res.* 165, 86–95. doi: 10.1007 / s12011-015-0228-4.

**Figure 2** – Schematic representation of the effect of bromelain supplementation on treatment and protection in an experimental model of liver injury



**Legend:** TC: total cholesterol; TG: triglycerides; NASH: non-alcoholic liver steatosis; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; MDA: malondialdehyde; PT: total proteins; MPO: myeloperoxidase; GPX: glutathione peroxidase; IL-6: interleukin -6; LRP1: protein-1 related to low density lipoprotein receptor; LDLR: low density lipoprotein receptor; SR-BI: class B scavenger receptor, type I; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein.



**Table 01** – Summary of studies included in the review.

<b>Reference</b>	<b>Rated Effect</b>	<b>Tested Dose</b>	<b>Animal Model</b>	<b>Investigated liver disorder</b>	<b>Main results</b>
<b>Bahde et al. 2007</b>	Preventive effect	0.1; 1.0 or 10 mg/kg/pc single dose intravenously	Female Wistars Rats ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Liver injury induced by normothermic ischemia and hepatic reperfusion.	The lower dose promoted a reduction in leukocyte adherence and recruitment of Kupffer cells, leading to decreased liver damage.
<b>Murad et al. 2019</b>	Preventive effect	20 and 40 mg/kg/pc for 10 consecutive days orally	Male rats *	Gentamicin-induced liver damage.	There was an increase in body weight, improvement in liver tissue morphology and liver function.
<b>Alves et al. 2020</b>	Preventive effect	15 mg/kg/pc for 20 days via intraperitoneal	Female Wistars Rats ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Non-alcoholic fatty liver disease induced by periodontitis.	Treatment with bromelain significantly reduced the fatty liver score, as well as improved liver function.
<b>Hu et al. 2020</b>	Preventive effect	20 mg/kg/pc for 12 weeks orally	C57BL/6 male mice ( <i>Mus musculus</i> )	Non-alcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet.	There was a reduction in the accumulation of hepatic lipids and regulation of lipid metabolism, exerting a hepatoprotective effect.

**ANEXOS****ANEXO A – CARTA DE SUBMISSÃO DO ARTIGO AO PERIODICO FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY**

Confirm co-authorship of submission to Food and Chemical Toxicology

Food and Chemical Toxicology <em@editorialmanager.com>

Tue 2021-04-20 14:59

To: Irislene Costa Pereira <irislleny\_cx@hotmail.com>

\*This is an automated message. \*

Journal: **Food and Chemical Toxicology**

Title: **EFFECTS OF BROMELAIN SUPPLEMENTATION ON HEPATIC INJURY: SYSTEMATIC REVIEW OF PRECLINICAL STUDIES**

Corresponding Author: Dr. **Francisco Leonardo Torres-Leal**

Co-Authors: **Irislene Costa Pereira**; Álina Mara Carvalho Pedrosa-Santos; Lucillia Rabelo de Oliveira Torres; Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva; João Marcelo de Castro e Sousa Marcelo de Castro e Sousa  
Manuscript Number:

Dear Irislene Costa Pereira,

Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, Editorial Manager, and you have been listed as a Co-Author of this submission.

Elsevier asks Co-Authors to confirm their consent to be listed as Co-Author and track the papers status. In order to confirm your connection to this submission, please click here to confirm your co-authorship:

<https://www.editorialmanager.com/fct/l.asp?i=433098&l=L1SRSV>



## Irislene Costa Pereira

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4242026297401391>

ID Lattes: **4242026297401391**

Última atualização do currículo em 03/06/2021

Nutricionista pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UNIFACEMA (Bolsista Prouni/ 2015-2018). Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) pela Universidade Federal do Piauí - UFPI (2019-2021). Possui curso Técnico em Meio Ambiente pelo Instituto Federal do Maranhão-IFMA (2011-2013). Também foi Monitória Voluntária do Programa Saúde na Escola (PSE) em Caxias-MA (2017). Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - MA- FAPEMA (2012-2013 e 2016). Aluna do Programa Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) da Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão- FACEMA (2015-2016). Atualmente atua na área de Metabolismo e Oncologia junto ao Grupo de Pesquisa em Doenças Metabólicas, Exercício e Nutrição (DOMEN/UFPI). Colabora na Liga Acadêmica de Metabolismo e Oncologia (METAON/UFPI). **(Texto informado pelo autor)**

## Identificação

<b>Nome</b>	Irislene Costa Pereira 
<b>Nome em citações bibliográficas</b>	Pereira, I.C.;PEREIRA, I. C.;Pereira, IC;Pereira IC;PEREIRA IC;PEREIRA, Irislene Costa;Pereira, Irislene Costa
<b>Lattes iD</b>	 <a href="http://lattes.cnpq.br/4242026297401391">http://lattes.cnpq.br/4242026297401391</a>
<b>Orcid iD</b>	 <a href="https://orcid.org/0000-0001-8993-2020">https://orcid.org/0000-0001-8993-2020</a>

## Endereço

<b>Endereço Profissional</b>	Universidade Federal do Piauí. Avenida Universitária - lado ímpar Ininga 64049550 - Teresina, PI - Brasil Telefone: (86) 8632155513
------------------------------	---

## Formação acadêmica/titulação

<b>2021</b>	Doutorado em andamento em Alimentos e Nutrição (Conceito CAPES 4). Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil. Orientador: Francisco Leonardo Torres-Leal.
<b>2019 - 2021</b>	Mestrado em Alimentos e Nutrição (Conceito CAPES 4). Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil. Título: Efeitos anti-inflamatórios da suplementação com bromelina: uma revisão sistemática de ensaios clínicos, Ano de Obtenção: 2021. Orientador: Francisco Leonardo Torres-Leal. Coorientador: João Marcelo de Castro e Sousa. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
<b>2015 - 2018</b>	Graduação em Nutrição. Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, UNIFACEMA, Brasil. Título: Relação da Circunferência do Pescoço com Variáveis Antropométricas Associadas ao Risco Cardiovascular em Mulheres Pós-Menopausa. Orientador: Magnólia de Jesus Sousa Magalhães. Bolsista do(a): PROUNI, PROUNI, Brasil.
<b>2011 - 2013</b>	Curso técnico/profissionalizante em Meio Ambiente. Instituto Federal do Maranhão, IFMA, Brasil.
<b>2011 - 2013</b>	Ensino Médio (2º grau). Instituto Federal do Maranhão, IFMA, Brasil.

## Formação Complementar

---

<b>2020 - 2020</b>	Extensão universitária em Bioestatística Básica. (Carga horária: 30h). ODDS Assessoria Científica & Estatística, ODDS ASSESSORIA, Brasil.
<b>2019 - 2019</b>	Extensão universitária em Capacitação no Uso e Manejo de Animais de Laboratório. (Carga horária: 60h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
<b>2019 - 2019</b>	Extensão universitária em LABORATÓRIO DE PRODUÇÃO TEXTUAL. (Carga horária: 30h). Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil.
<b>2019 - 2019</b>	Proficiência em Inglês nível Strito Sensu. Universidade Estadual do Piauí, UESPI, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Tecnologia e Inovação. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Nutrição Desportiva. (Carga horária: 45h). Faculdade Única, FU, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Português. (Carga horária: 40h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Redação Técnica. (Carga horária: 60h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Multimeios em Educação. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Assistência Pediátrica e Neonatal em UTI. (Carga horária: 45h). Faculdade Única, FU, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Estimulação precoce - com Legendagem. (Carga horária: 120h). Ministério da Saúde, AVA SUS, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Introdução às Práticas Integrativas e Complementares: Medicina Tradicional. (Carga horária: 80h). Ministério da Saúde, AVA SUS, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Promoção da Alimentação Saudável na Atenção Básica. (Carga horária: 30h). Sistema Universidade Aberta do SUS, UNA SUS, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Delineando um projeto de pesquisa. (Carga horária: 60h). Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde, UNA-SUS UFPE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Gestão de Práticas Integrativas e Complementares. (Carga horária: 80h). Ministério da Saúde, AVA SUS, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Extensão universitária em Promoção do Aleitamento Materno na Atenção Básica. (Carga horária: 30h). Sistema Universidade Aberta do SUS, UNA SUS, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Nutrição Enteral e Parenteral Domiciliar. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Nutrição na Saúde da Pele, Cabelos e Unhas. (Carga horária: 2h). II Congresso Norte e Nordeste de Nutrição Estética e Funcional, II CONNEF, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Alimentação Preventiva, saúde e longevidade. (Carga horária: 5h). I SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE BOAS PRATICAS A SAÚDE DA MULHER, SIMSAM, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Manejo Nutricional do Paciente Oncológico. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Novas Diretrizes Brasileiras de Terapia Nutricional na UTI. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	A Jornada do Paciente Cirúrgico. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Lesão por Pressão. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Avaliação Nutricional e Indicadores na Prática. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Disfagia e Desidratação. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2018 - 2018</b>	Manejo do Paciente com Variabilidade Glicêmica. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em PORTOS - Português online para a saúde. (Carga horária: 60h). Sistema Universidade Aberta do SUS, UNA SUS, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Gestão em Agronegócio. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Genômica Nutricional: uma abordagem sobre a nutrigenômica e nutrigenética. (Carga horária: 4h). INSTITUTO GRANDIR, IG, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Psicologia da Educação. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Gestão Ambiental e Sustentabilidade. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	

	Extensão universitária em Bioética. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Abordagem Nutricional ao Paciente com DRC. (Carga horária: 30h). Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS/ UFMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Introdução à Avaliação em Saúde. (Carga horária: 60h). Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Desenvolvimento de Produtos Funcionais para fins especiais. (Carga horária: 30h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Nutrição Esportiva: evidências científicas. (Carga horária: 10h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Ética Profissional. (Carga horária: 30h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Microbiologia dos Alimentos. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Extensão universitária em Empreendedorismo. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Escala de Funcionalidade de Idosos: teoria e prática. (Carga horária: 4h). Universidade Estadual do Piauí, UESPI, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Pilares da Nutrição Funcional. (Carga horária: 2h). Centro Brasileiro de Nutrição Funcional, CBNF, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Manejo das Complicações Gastrointestinais da Nutrição Enteral. (Carga horária: 1h). nestle health science, NESTLE, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Depressão - O Que É e Como Tratar?,. (Carga horária: 20h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Alimentação Saudável e Obesidade. (Carga horária: 10h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Câncer de Mama - O Que Você Precisa Saber. (Carga horária: 20h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Tecnologia dos Alimentos. (Carga horária: 80h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Introdução à Vigilância Sanitária. (Carga horária: 100h). Escola Nacional de Administração Pública, ENAP, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Higiene e Segurança Alimentar. (Carga horária: 10h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Saúde Mental. (Carga horária: 20h). Serviço Nacional de Aprendizagem do Transporte, SENAT, Brasil.
<b>2017 - 2017</b>	Monitoria de Avaliação Nutricional. (Carga horária: 80h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	Extensão universitária em Interpretação de Exames Laboratoriais. (Carga horária: 30h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	Extensão universitária em Obesidade e Disbiose Intestinal. (Carga horária: 10h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	Diagnóstico de Tuberculose. (Carga horária: 3h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	TRACOMA: uma doença ainda negligenciada. (Carga horária: 3h). Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	Monitoria de Microbiologia dos Alimentos. (Carga horária: 60h). Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.
<b>2016 - 2016</b>	Boas práticas em Serviços de Alimentação. (Carga horária: 12h). Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, Brasil.

## Atuação Profissional

---

**Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí, FAPEPI, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2020 - 2020**

Vínculo: , Enquadramento Funcional:

**Programa Saúde na Escola, PSE, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2017 - 2017**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitora do Programa Saúde na Escola, Carga horária: 60

**Outras informações**

Durante este período foram realizadas ações em creches da cidade de Caxias-MA do Programa NutriSUS (Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó), no qual realizamos avaliação antropométrica das crianças (peso e altura) e avaliação bioquímica (hemograma).

**Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão, FACEMA, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2018 - 2018**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Monitora de Dietoterapia I, Carga horária: 10

**Vínculo institucional  
2017 - 2017**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitora de Avaliação Nutricional, Carga horária: 20

**Vínculo institucional  
2017 - 2017**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitora de Tecnologia dos Alimentos, Carga horária: 20

**Vínculo institucional  
2016 - 2016**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitoria de Microbiologia dos Alimentos, Carga horária: 20

**Vínculo institucional  
2015 - 2016**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsista Voluntária do PIVIC, Carga horária: 20

**Outras informações**

Realizou-se a Pesquisa Intitulada: Consumo Alimentar e Níveis de Vitamina A em Crianças com Pneumonia Aguda, no Hospital e Pronto Socorro Municipal Dr. João Viana no município de Caxias ? MA. Esta pesquisa foi submetida e aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil, com seguinte número do CAAE: 61142016.4.0000.8007.

**Fundação de Amparo à Pesquisa ao Desenvol. Científico e Tecnológico - MA, FAPEMA, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2016 - 2016**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsista, Carga horária: 20

**Outras informações**

Realizou-se as seguintes atividades neste projeto: Agendamento de reunião nas escolas selecionadas; Coleta de dados (aplicação de questionário com os manipuladores de alimentos das escolas selecionadas; análise microbiológica); Digitação do Banco de Dados; Discussão dos resultados; Elaboração de relatórios; Elaboração de artigos.

**Vínculo institucional  
2012 - 2013**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsista

**Hospital Municipal Infantil Dr João Viana, HMI, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2017 - 2017**

Vínculo: Voluntária, Enquadramento Funcional: Estágio em Nutrição Clínica, Carga horária: 20

**Outras informações**

Realizou-se durante o estágio as seguintes atividades com supervisão da nutricionista responsável pelo Hospital: determinação do peso, altura, perímetro cefálico, orientações nutricionais, visita de leito diária, investigação de alterações gastrointestinais e aceitação da alimentação.

**Vínculo institucional  
2017 - 2017**

Vínculo: Voluntária, Enquadramento Funcional: Estágio em Unidade de Alimentação e Nutrição, Carga horária: 20

**Outras informações**

Durante o estágio em Unidade de Alimentação e Nutrição realizou-se as seguintes ações: controle de estoque, realização do pedido dos gêneros alimentícios, colaboração na elaboração do plano alimentar, orientações as cozinheiras a cerca das modificações da dieta conforme a necessidade dos pacientes.

**Secretaria Municipal de Assistência e Desenvolvimento Social, SMADS, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2018 - 2018**

Vínculo: Voluntário, Enquadramento Funcional: Estagiária em Nutrição Social, Carga horária: 20

**Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil.**

**Vínculo institucional  
2019 - Atual**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Aluna de Pós-graduação, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.

### 2020 - 2020

Manual Multiprofissional de Segurança do Trabalho em época de COVID-19: uma proposta de prevenção e combate à pandemia

Descrição: O projeto conta com uma equipe multidisciplinar composta por biólogos, biomédicos, enfermeiro, médicos e nutricionistas que coordenarão o desenvolvimento de todos os materiais para cada público específico. O grupo composto por professores/acadêmicos da UFPI e representantes de empresas privadas do ramo da saúde, possui vasta produção acadêmica e experiência profissional de trabalho com o público que será foco de todos os produtos aqui propostos. Objetivo da presente proposta é, portanto, elaborar um Manual Multiprofissional de Segurança do Trabalho, juntamente com formas auxiliares de transmissão de conhecimentos específicos (folders, podcast, vídeos educativos), para empresas públicas e privadas do Estado do Piauí, com foco na prevenção e combate da Síndrome Respiratório Aguda causada pelo Covid-19 (SARS-CoV-2). Para alcançar a população, os produtos desenvolvidos em "home office" serão divulgados em perfis públicos criados nas principais redes sociais difundidas no Brasil, além de emissora de rádio, mídias sociais e informe institucional de órgãos governamentais parceiros do projeto. Pretende-se ainda, terminado o período de isolamento social, realizar intervenção de saúde junto ao comércio, empresas e instituições do estado com a colaboração de alunos de extensão dos professores vinculados ao projeto com entrega de folders educativos e aplicação de questionários estatísticos. Para a efetivação de tais ações, além da construção do "Manual Multiprofissional de Segurança do Trabalho para Prevenção e Combate ao Covid-19" serão criados outros produtos como podcasts, vídeos interativos/ilustrativos e material gráfico de divulgação. Todo o material aqui proposto, levará em consideração o cenário periódico do estado do Piauí, tendo em vista a dinamicidade da situação. Os produtos serão construídos, revisados e implementados por alunos de graduação, pós-graduação, professores e colaboradores de instituições públicas e privadas do Estado, possibilitando assim indissociabilidade ensino-pesquisa-extensão, tendo em vista os materiais e ações aqui propostos...

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico: (1) Doutorado: (2) .

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Coordenador / João Marcelo de Castro e Sousa - Integrante / Francisco Leonardo Torres-Leal - Integrante.

### 2015 - 2016

Consumo Alimentar e Níveis Séricos de Vitamina A em Crianças com Pneumonia Aguda  
Descrição: A pneumonia é considerada um problema de saúde pública, de abrangência global, devido a elevada prevalência de mortalidade principalmente nos países em desenvolvimento. A carência de vitamina A é apontada com um dos principais problemas nutricionais apresentado em diversos países como por exemplo o Brasil. A vitamina A apresenta importante função nos processos de diferenciação celular e maturação pulmonar, em vista disto sua carência predispõe indivíduos a doenças infecciosas como por exemplo a pneumonia. Este trabalho tem como objetivo relacionar o consumo alimentar e deficiência de vitamina A em crianças com pneumonia aguda. Trata-se de um Estudo de coorte prospectivo, foi desenvolvido com crianças que foram hospitalizadas com diagnóstico de pneumonia, internadas em enfermarias do Hospital e Pronto Socorro Municipal Dr. João Viana no município de Caxias - MA. Aplicou-se o recordatório de 3 dias para analisar o consumo alimentar de vitamina A e observou-se na amostra composta por 16 crianças apenas 6 apresentaram ingestão inadequada de vitamina A. Palavras Chaves: Vitamina A. Deficiência. Pneumonia. Crianças..

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (3) / Mestrado acadêmico: (2) .

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Integrante / Magnolia de Jesus Sousa Magalhães - Coordenador / Luana Rodrigues da Silva - Integrante / Raynara Lima da Silva - Integrante / Liejy Agnes dos Santos Raposo Landim - Integrante.

### 2012 - 2013

A Informática como Ferramenta para o Ensino de Matemática na Educação de Jovens e Adultos

Descrição: Atualmente milhões de brasileiros tem acesso à educação na modalidade EJA, que abrange os mais diversos níveis indo da alfabetização ao ensino técnico, portanto abrangendo diversas áreas do conhecimento, inclusive Matemática e Informática, objetos do presente projeto. A Matemática é uma das disciplinas do ensino básico que, indiscutivelmente, está presente em todos os lugares e se faz necessária durante toda a vida escolar e profissional. Contudo sabe-se que o ensino de Matemática é considerado um grande obstáculo para boa parte dos alunos, principalmente os alunos da EJA, que muitas vezes regressam à escola após vários anos sem contato com o ambiente e atividades escolares. O objetivo geral deste trabalho foi o desenvolvimento de jogos educacionais que envolvem o ensino da matemática afim de disponibilizar uma abordagem divertida que estimule o aluno da EJA na compreensão dos assuntos abordados durante as aulas e inicie, ao mesmo tempo, o processo de inclusão digital de alunos da EJA. O público alvo deste projeto foram os alunos dos cursos da modalidade EJA que estudam no Instituto Federal do Maranhão - Campus Caxias..

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.



Alunos envolvidos: Graduação: (0) / Especialização: (0) / Mestrado acadêmico: (1) / Mestrado profissional: (0) .

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Integrante / Luis Fernando Maia Silva santos - Coordenador.

## Projetos de extensão

### 2020 - Atual

Liga Acadêmica de Metabolismo e Oncologia  
Descrição: A Liga Acadêmica de Metabolismo e Oncologia têm como objetivo acrescentar o ensino teórico dos acadêmicos dos cursos vinculados ao Centro de Saúde da Universidade Federal do Piauí (UFPI), bem como proporcionar aos integrantes vivências e experiências que estimulem o conhecimento sobre metabolismo e oncologia. Esse propósito surgiu ao passo que foi diagnosticada, por acadêmicos e professores, a relevância das temáticas. Logo, a criação de uma associação civil e científica livre, sem fins lucrativos, com sede e foro na UFPI viria a contribuir no desenvolvimento científico e aprimoramento das áreas de interesse. Nesse contexto, o desenvolvimento das ações da liga acadêmica ocorre através da realização de reuniões, palestras, workshops, feiras de atualização, cursos, aulas abertas e campanhas.  
Situação: Em andamento; Natureza: Extensão.

### 2016 - 2016

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Integrante / João Marcelo de Castro e Sousa - Integrante / Francisco Leonardo Torres-Leal - Coordenador / Álina Mara Carvalho Pedrosa Santos - Integrante.

Análise Microbiológica de Mãos de Manipuladores, Utensílios e Superfícies de Unidades de Alimentação de Escolas Municipais de Caxias ? MA

Descrição: As doenças transmitidas por alimentos são geralmente causadas devido a manipulação inadequados dos alimentos, onde as mãos e as superfícies de preparo não são higienizadas da maneira adequada. No ambiente escolar, cabe as manipuladoras de alimentos aderirem práticas saudáveis a fim de evitar possíveis contaminações das preparações e consequentemente agravo a saúde dos alunos. O objetivo deste estudo foi realizar a análise microbiológica das mãos de manipuladoras de alimentos, superfícies e utensílios de escolas municipais de Caxias ? MA. Pesquisa do tipo descritiva e exploratória com abordagem quantitativa, de corte transversal, realizada em escolas públicas municipais em Caxias ? MA em 2016. Verificou-se inadequações após aplicação do checklist assim como quantidade de microorganismos tanto nas mãos como nas superfícies de manipulação. Nesse sentido é importante adoção de medidas de diminuição deste problemas assim como na prevenção..

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (4) / Mestrado acadêmico: (1) .

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Integrante / Magnolia de Jesus Sousa Magalhães - Coordenador / Joyce Lopes Macedo - Integrante / Amanda Suellenn da Silva Santos Oliveira - Integrante / Ed Luís Pereira Soares - Integrante.

## Outros Projetos

### 2017 - 2017

Saúde na Escola por Meio de Jogos Educativos: desafios para soma de melhores resultados

Descrição: Este projeto foi desenvolvido durante a Semana Nacional de Ciências e Tecnologia pelo Programa Saúde na Escola (PSE) da Cidade de Caxias-MA, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)..

Situação: Concluído; Natureza: Outra.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) / Especialização: (1) / Mestrado acadêmico: (1) .

Integrantes: Irislene Costa Pereira - Integrante / Aliny de Oliveira Pedrosa - Integrante / Joselma Coutinho Lopes Farias - Coordenador.

## Revisor de periódico

### 2019 - Atual

Periódico: Research, Society and Development

### 2019 - Atual

Periódico: REVISTA CONTEXTO & SAÚDE

### 2019 - Atual

Periódico: Saúde (Santa Maria)

## Áreas de atuação

### 1.

Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Nutrição e Alimentos.



2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Oncologia.
3. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Metabolismo.

## Idiomas

<b>Português</b>	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
<b>Inglês</b>	Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.

## Prêmios e títulos

<b>2019</b>	Menção Honrosa no I Seminário de Acompanhamento Discente do PPGAN, Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da UFPI.
<b>2019</b>	Menção Honrosa em 1º Lugar na Categoria de Estudante no V Congresso Nacional Multidisciplinar em Saúde, ASPEPB.
<b>2018</b>	Menção Honrosa na Apresentação Oral do Trabalho Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Mulheres com Neoplasia Mamária: revisão integrativa no I SIMSAM, CESC/UEMA.
<b>2017</b>	1º Lugar na Modalidade Pôster no I Simpósio Piauiense Multiprofissional de Geriatria e Gerontologia com trabalho intitulado: USO DO LITIO NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER EM IDOSOS: evidências científicas, UESPI-FACIME.
<b>2017</b>	Menção Honrosa pela Apresentação do Trabalho "O Uso do Litio no Tratamento de Alzheimer em Idosos: evidências científicas, UESPI-FACIME.
<b>2017</b>	2º Lugar na Modalidade Poster com Trabalho "Hamlet: potencial terapêutico no câncer", I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia.
<b>2017</b>	Menção Honrosa: 3º lugar na Área de Nutrição Apresentação do Trabalho Intitulado "Efeito Neuroprotetor do Resveratrol na Doença de Alzheimer: evidencias científicas", I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense/ Instituto Grandir.
<b>2017</b>	Menção Honrosa: 2º lugar na Área de Nutrição Apresentação do Trabalho Intitulado "NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA", I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense/ Instituto Grandir.
<b>2017</b>	Menção Honrosa na Apresentação Oral do Trabalho Efeito da Fitoterapia na Terapêutica da Acne Vulgar no II Congresso de Saúde Estética do Piauí, GPI Cursos/ I Feira Hospitalar.
<b>2017</b>	Menção Honrosa na Apresentação Oral do Trabalho Utilização da Fitoterapia no Tratamento da Alopecia Androgênica no II Congresso de Saúde Estética do Piauí, GPI Cursos/ I Feira Hospitalar.
<b>2016</b>	3º lugar na apresentação Oral de Trabalho na Semana Nacional de Ciências e Tecnologia do Maranhão com Trabalho "Consumo Alimentar de Vitamina A em Crianças com Pneumonia", Cesc-UEMA.
<b>2016</b>	2º Lugar na Modalidade Oral no II Seminário de Promoção ao Aleitamento Materno com Trabalho "Aleitamento Materno e sua Relação com as Doenças Respiratórias", CESC/UEMA.
<b>2013</b>	Técnica em Meio Ambiente, Instituto Federal do Maranhão.

## Produções

### Produção bibliográfica

### Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica



1. ALVES, DANIELE JULIANA RODRIGUES ; NASCIMENTO, NATHALIA CARDOSO ; **Pereira, Irislene Costa** ; JÚNIOR, FRANCISCO CESINO DE MEDEIROS . Produção artesanal do licor à base do cálice da vinagreira (Hibiscus sabdariffa L.). Research, Society and Development, v. 9, p. 65921977, 2020.
2. VIEIRA, EDUARDO EMANUEL SÁTIRO ; **Pereira, Irislene Costa** ; BRAZ, AMANDA FERRAZ ; NASCIMENTO-FERREIRA, MARCUS VINICIUS ; DE OLIVEIRA TORRES, LUCILLIA RABELO ; DE FREITAS BRITO, ALINE ; DO NASCIMENTO MARREIRO, DILINA ; DE CASTRO E SOUSA, JOÃO MARCELO ; DA SILVA, FELIPE CAVALCANTI CARNEIRO ; TORRES-LEAL, FRANCISCO LEONARDO . Food consumption of branched chain amino acids and insulin resistance: A systematic review of observational studies in humans. CLINICAL NUTRITION ESPEN, v. 40, p. 277-281, 2020.
3. DE OLIVEIRA, VICTOR ALVES ; **Pereira, Irislene Costa** ; NOGUEIRA, THÁIS RODRIGUES ; MARTINS, JORDDAM ALMONDES ; PÉRES-RODRIGUES, GILMARA ; DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA, BETÂNIA ; SILVA, VLADIMIR COSTA ; JÚNIOR, DALTON DITZ ; LEAL, FRANCISCO LEONARDO TORRES ; DE CASTRO E SOUSA, JOÃO MARCELO ; DA SILVA, FELIPE CAVALCANTI CARNEIRO ; DE CARVALHO MELO CAVALCANTI, ANA AMÉLIA ; DE AZEVEDO PAIVA, ADRIANA . The Role of Vitamin E in Breast Cancer Treatment and Prevention: Current Perspectives. CURRENT NUTRITION AND FOOD SCIENCE, v. 16, p. 1, 2020.

4. NOGUEIRA, THAÍS RODRIGUES ; DE OLIVEIRA, VICTOR ALVES ; **Pereira, Irislene Costa** ; DE CARVALHO, CECÍLIA MARIA RESENDE GONÇALVES ; PÉRES-RODRIGUES, GILMARA ; DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS, MARIA ; DE MACEDO GONÇALVES FROTA, KAROLINE ; DE AZEVEDO PAIVA, ADRIANA ; DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS, BETÂNIA . Vitamin A: Modulating Effect on Breast Carcinogenesis. CURRENT NUTRITION AND FOOD SCIENCE, v. 16, p. 1, 2020.
5. Pinheiro, J. B. ; **Pereira, IC** ; NASCIMENTO, N. C. ; Macedo, J.L. ; MEDEIROS F.L.C. ; SILVA, R. N. M. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. . AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE BATATA-DOCE (Ipomoea batatas) EM PRATICANTES DE MUSCULAÇÃO. REVISTA BRASILEIRA DE OBESIDADE, NUTRIÇÃO E EMAGRECIMENTO, v. 14, p. 53, 2020.
6. NASCIMENTO, NATHALIA CARDOSO ; MEDEIROS, HERBERT IGOR RODRIGUES DE ; **Pereira, Irislene Costa** ; OLIVEIRA, RENAN ELAN DA SILVA ; MEDEIROS, IANY LOUISE DE ; MEDEIROS JUNIOR, FRANCISCO CESINO DE . Elaboração de biscoito com a farinha da casca do maracujá (Passiflora edulis). RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT, v. 9, p. e501974333, 2020.
7. TAVARES, LOUDIMAR OLIVEIRA ARAÚJO ; MEDEIROS, HERBERT IGOR RODRIGUES DE ; **Pereira, Irislene Costa** ; NASCIMENTO, NATHALIA CARDOSO ; OLIVEIRA, RENAN ELAN DA SILVA ; MEDEIROS JÚNIOR, FRANCISCO CESINO DE . Produção e aceitação do bolo a base de banana prata (Musa ssp.). RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT, v. 9, p. e902974780, 2020.
8. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; REIS, E. R. ; MAGALHAES, M. J. S. . Perfil epidemiológico do diabetes mellitus na região nordeste do Brasil. Research, Society and Development, v. 8, p. 2883826, 2019.
9. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **Pereira, IC** ; SOARES, E.L.P. ; GOMES, F. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . Análise microbiológica de manipuladores e superfícies de manipulação de escolas públicas. Research, Society and Development, v. 8, p. 783830, 2019.
10. ALMEIDA, A.A.P. ; ALMEIDA, A. A. P. ; SANTOS, H. C. C. ; Macedo, J.L. ; **Pereira, IC** ; CALDAS, D. R. C. . Consumo de antioxidantes e estado nutricional em idosos: uma revisão integrativa da literatura. Research, Society and Development, v. 8, p. 483859, 2019.
11. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, IC** ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da Utilização do Lítio no Tratamento da Doença de Alzheimer. Research, Society and Development, v. 8, p. e4283832, 2019.
12. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; REIS, E. R. ; MAGALHAES, M. J. S. . Níveis séricos de vitamina D em indivíduos obesos. REVISTA BRASILEIRA DE OBESIDADE, NUTRIÇÃO E EMAGRECIMENTO, v. 13, p. 166-172, 2019.
13. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; ASSUNÇÃO, F.D. ; REIS, E. R. ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da fitoterapia no tratamento da alopecia androgenética. Research Society and Development, v. 8, p. 1-8, 2019.
14. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **Pereira, I.C.** ; BORBA, K. K. S. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; MOREIRA, R. T. ; SANTOS, E. P. . Viabilidade das culturas probióticas Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis adicionadas ao Queijo de Coalho. Research, Society and Development, v. 8, p. 2885986, 2019.
15. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **Pereira, I.C.** ; Miranda, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; SANTOS, E. P. . Perfil do consumidor de Queijo de Coalho no Estado da Paraíba. Research, Society and Development, v. 8, p. 29851007, 2019.
16. MAGALHAES, M. J. S. ; **Pereira IC** ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; PEREIRA, A. G. C. . Associação do Sobrepeso e Obesidade com Desenvolvimento de Câncer de Mama: Revisão Narrativa. REVISTA ELETRÔNICA - NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 1, p. 19-29, 2019.
17. MAGALHAES, M. J. S. ; **Pereira, IC** ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. . Efeitos da Utilização do Resveratrol no Tratamento de Câncer de Mama: Evidências Científicas. NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 1, p. 38-42, 2019.
18. ROCHA, G. S. S. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; LIMA, N. D. P. ; SILVA, M. V. R. S. ; MACHADO, A. S. ; **Pereira, IC** ; LIMA, M. S. ; PESSOA, N. M. ; ROCHA, S. C. S. ; COSTA, H. A. . Análise da seletividade alimentar de pessoas com Transtorno do Espectro Autista. REVISTA ELETRÔNICA ACERVO EM SAÚDE, p. e538-8, 2019.
19. ARAÚJO, BARBARA CRISTINA DE OLIVEIRA ; **Pereira, Irislene Costa** ; NASCIMENTO, NATHALIA CARDOSO ; OLIVEIRA, RENAN ELAN DA SILVA ; MEDEIROS JÚNIOR, FRANCISCO CESINO DE . Desenvolvimento de biscoito a base de abóbora (Cucurbita spp.). Research, Society and Development, v. 8, p. 24871128, 2019.
20. SANTOS, ANDREIA THAYNARA VIEIRA DOS ; **Pereira, Irislene Costa** ; OLIVEIRA, RENAN ELAN DA SILVA ; JESUS, LARISSA REBECA CHAGAS DE ; PINHEIRO, INGRID BEATRIZ LIMA ; MEDEIROS JÚNIOR, FRANCISCO CESINO DE . Elaboração de produto tipo brigadeiro a base da cenoura (Daucus carota L.). Research, Society and Development, v. 8, p. 2871091, 2019.
21. SILVA, RAYANE RANGEL CUNHA DA ; NASCIMENTO, NATHALIA CARDOSO ; **Pereira, Irislene Costa** ; SILVA, RISLEY NIKAELE MEDEIROS ; OLIVEIRA, RENAN ELAN DA SILVA ; JÚNIOR, FRANCISCO CESINO DE MEDEIROS . Avaliação do perfil do consumidor em relação a soja (Glycine max) e seus derivados. Research, Society and Development, v. 9, p. 12911575, 2019.
22. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL. Revista Uningá, v. 56, p. 156-163, 2019.
23. MAGALHAES, M. J. S. ; **Pereira, IC** ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. . Eficácia da Dieta Cetogênica em Pacientes com Epilepsia. REVISTA ELETRÔNICA - NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 8, p. 11-15, 2018.
24. MAGALHAES, M. J. S. ; **Pereira, IC** ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. . Efeitos da Utilização de Fungos Medicinais no Tratamento de Câncer: Evidências Científicas. REVISTA ELETRÔNICA - NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 8, p. 39-44, 2018.
25. **Pereira, IC** ; Silva, L. R. ; SILVA, Raynara Lima de ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Sociodemographic profile and food habit of children with pneumonia. ReonFacema, v. 4, p. 1317-1323, 2018.
26. Macedo, J.L. ; **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da fitoterapia no processo de cicatrização tecidual de pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus. Revista Ciência & Saberes, v. 3, p. 1, 2017.

27. MAGALHAES, M. J. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **Pereira, I.C.** . Perfil epidemiológico do diabetes mellitus na população de um município maranhense. REVISTA ELETRÔNICA ACERVO EM SAÚDE, v. Esp., p. S795-S802, 2017.
28. Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Adesão ao consumo da dieta hipossódica por indivíduos hipertensos hospitalizados. Revista Ciência & Saberes, v. 3, p. 1-2-536, 2017.
29. MAGALHAES, M. J. S. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** . Diabetes Mellitus tipo 2 e sua Relação com a Doença de Alzheimer.. REVISTA ELETRÔNICA - NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 7, p. 5-9, 2017.
30. Oliveira, A.S.S.S. ; SOARES, E.L.P. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; GOMES, F. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS EM UNIDADES DE ALIMENTAÇÃO DE ESCOLAS PÚBLICAS. ReOnFacema, v. 3, p. 585-593, 2017.
31. Macedo, J.L. ; ASSUNÇÃO, F.D. ; **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Perfil epidemiológico da hipertensão arterial em um município maranhense. Revista Ciências e Saberes, v. 3, p. 693-698, 2017.
32. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, IC** ; MAGALHAES, M. J. S. . Perfil epidemiológico da tuberculose em um Município do Maranhão. Revista Ciências e Saberes, v. 3, p. 699-705, 2017.
33. MAGALHAES, M. J. S. ; LANDIM, L. A. S. R. ; **Pereira, I.C.** ; Silva, L. R ; SILVA, Raynara Lima de ; Oliveira, A.S.S.S. . Níveis de vitamina A em crianças com pneumonia aguda: uma revisão integrativa. NUTRIÇÃO EM PAUTA, v. 24, p. 1, 2016.

## Capítulos de livros publicados

1. DE OLIVEIRA, VICTOR ALVES ; **PEREIRA IC** ; SILVA, VLADIMIR COSTA ; TORRES-LEAL, F. L. ; SOUSA, J. M. C. E. . Breve histórico, caracterização da doença e a busca de informações sobre segurança do trabalho em tempos de pandemia do SARS-CoV-2. In: FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL; JOÃO MARCELO DE CASTRO E SOUSA; ORLANDO MAURÍCIO DE CARVALHO BERTI. (Org.). ATUALIDADES DE CONDUTAS PARA SEGURANÇA DO TRABALHO EM ÉPOCA DE COVID-19. 1ed.Teresina-PI: EdUESPI, 2020, v. , p. 15-26.
2. SANTOS, A. M. C. P. ; PEREIRA, A. R. S. ; OLIVEIRA, E. S. ; **PEREIRA IC** ; NOBRE, T. A. ; OLIVEIRA, V. A. . Condutas e orientações para responsáveis técnicos e colaboradores de unidades produtoras de refeições com foco no enfrentamento da COVID-19. In: FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL; JOÃO MARCELO DE CASTRO E SOUSA; ORLANDO MAURÍCIO DE CARVALHO BERTI. (Org.). Atualidades de condutas para segurança do trabalho em época de COVID-19. 1ed.Teresina-PI: EdUESPI, 2020, v. , p. 256-286.
3. SOUSA, A. A. ; **PEREIRA IC** ; ARAUJO, A. C. S. ; CAMPOS, C. M. F. ; OLIVEIRA, V. A. ; ARAUJO, R. S. R. M. ; PINHEIRO, S. H. M. ; MEDEIROS, S. R. A. . Condutas e orientações para profissionais da indústria de alimentos com foco no enfrentamento da COVID-19. In: FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL; JOÃO MARCELO DE CASTRO E SOUSA; ORLANDO MAURÍCIO DE CARVALHO BERTI. (Org.). Atualidades de condutas para segurança do trabalho em época de COVID-19. 1ed.Teresina-PI: EdUESPI, 2020, v. , p. 46-90.

## Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1. ★ MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; SILVA FILHO, C. R. M. ; SANTOS, E. P. . ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO QUEIJO DE COALHO PROBIÓTICO. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO/ I CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE E NUTRIÇÃO, 2017, Teresina-PI. ANAIS I CONGRESSO BRASILEIRO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO ? CONBAN I CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE E NUTRIÇÃO ? CONNUS. Teresina-PI: © Copyright CONBAN/CONNUS 2017, 2017. v. 1. p. 1-633.
2. ★ MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; SANTOS, J. G. ; SANTOS, E. P. . ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DO QUEIJO DE COALHO PROBIÓTICO. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO/ I CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE E NUTRIÇÃO, 2017, Teresina-PI. ANAIS I CONGRESSO BRASILEIRO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO ? CONBAN I CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE E NUTRIÇÃO ? CONNUS. Teresina-PI: © Copyright CONBAN/CONNUS 2017, 2017. v. I. p. 1-633.

## Resumos expandidos publicados em anais de congressos

1. SILVA, L. A. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; LIMA, D. L. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; FREITAS, A. S. ; CAMARA, J. T. . ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOTIFICADOS DE CHIKUNGUNYA NA CIDADE DE CAXIAS-MARANHÃO. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017. v. 2. p. 1.
2. **Pereira, I.C.**; Silva, L. R ; SILVA, Raynara Lima de ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE MACRONUTRIENTES EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA AGUDA. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017.
3. SILVA, L. A. ; RODRIGUES, H. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; LIMA, D. L. S. ; FREITAS, A. S. ; CAMARA, J. T. . CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE HIV/AIDS EM UM MUNICÍPIO DO LESTE MARANHENSE. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017. p. 1.
4. **Pereira, I.C.**; PEREIRA, A. G. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; SILVA, L. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES RELACIONADOS A SUSCEPTIBILIDADE DE ADOLESCENTES AO HIV/AIDS: REVISÃO INTEGRATIVA. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017.

5. **PEREIRA, I. C.**; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; SOARES, E.L.P. ; PEREIRA, A. G. C. ; GOMES, F. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DE MÃOS DE MANIPULADORES DE UNIDADES DE ALIMENTAÇÃO DE ESCOLAS MUNICIPAIS DE CAXIAS-MA. In: VI Congresso Norte e Nordeste de Medicina Laboratorial, 2017, Teresina-PI. Anais I Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas, 2017. v. 1. p. 1-100.
6. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. M. ; SANTOS, M. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . IMPACTOS DO USO DE FUNGOS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE CÂNCER: revisão integrativa. In: VI Congresso Norte e Nordeste de Medicina Laboratorial, 2017, Teresina-PI. Anais Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas, 2017. v. 1. p. 1-150.
7. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. M. ; SANTOS, M. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DO LITIO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: evidências científicas. In: I Congresso Internacional de Farmácia Clínica do Piauí, 2017, Teresina-PI. Anais Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas, 2017. v. 1. p. 1-108.
8. **PEREIRA, I. C.**; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Moura, R. S. S. ; Araujo, B. C. O. ; SARAIVA, I. C. ; MAGALHAES, M. M. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DA CURCUMINA EM CÉLULAS CANCERÍGENAS: revisão integrativa. In: Congresso Internacional de Farmácia Clínica do Piauí, 2017, Teresina-PI. Anais Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas, 2017. v. 1. p. 1-108.
9. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . USO DA GLUTAMINA EM PACIENTES CRITICOS: revisão de literatura. In: Simpósio de Terapia Intensiva do Piauí, 2017, Teresina-PI. Anais Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas, 2017. v. 1. p. 1-150.
10. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; Macedo, J.L. ; SANTOS, L. C. F. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . UTILIZAÇÃO DA FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGÊNICA. In: II Congresso de Saúde Estética do Piauí, 2017, Teresina-PI. Anais- Revista Interdisciplinar de Ciências Biomédicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Biomédicas, 2017. v. 1. p. 1-150.
11. Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITO DA FITOTERAPIA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR. In: II Congresso de Saúde Estética do Piauí, 2017, Teresina-PI. Anais Revista Interdisciplinar de Ciências Biomédicas. Teresina: Revista Interdisciplinar de Ciências Biomédicas, 2017. v. 1. p. 1-108.
12. Barbosa, F. E. ; **Pereira, I.C.** ; ARAUJO, J.S. ; Silva, V. B. ; Araujo, B. C. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES RELACIONADOS A OCORRÊNCIA DE PARASITÓSES INTESTINAIS EM CRIANÇAS: revisão integrativa. In: II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016, Caxias-MA. ANAIS DO II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016. p. 1-2.
13. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; MEDEIROS F.L.C. ; Pinheiro, J. B. ; MAGALHAES, M. J. S. . PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE CAXIAS-MA.. In: II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016, Caxias-MA. ANAIS DO II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016. p. 1-2.
14. MEDEIROS F.L.C. ; Macedo, J.L. ; **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; Pinheiro, J. B. ; MAGALHAES, M. J. S. . PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV NO MUNICÍPIO DE SÃO LUÍS, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.. In: II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016, Caxias-MA. ANAIS DO II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTISDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016. p. 1-2.

## Resumos publicados em anais de congressos

1. **Pereira, IC**; Silva, V. B. ; Moura, R. S. S. ; Araujo, J. S. ; SOUSA, J. K. C. ; ROCHA, G. S. S. ; BRITO, E. H. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . RISCO CARDIOVASCULAR PELA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA. In: Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019, Teresina-PI. Anais do II Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição. Teresina-PI, 2019.
2. Medeiros Junior, F. C. ; **Pereira, IC** ; OLIVEIRA, R. E. S. ; ALVES, DANIELE JULIANA RODRIGUES ; SILVA, T. V. S. ; SANTOS, ANDREIA THAYNARA VIEIRA DOS ; JESUS, L. R. C. ; SANTOS, E. P. . CONDIÇÕES DE COMERCIALIZAÇÃO DE QUEIJO DE COALHO NA CIDADE DE PATOS PB. In: Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019, Teresina-PI. Anais do II Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019.
3. PEREIRA, M. M. L. ; ARAUJO, M. F. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, M. S. ; Macedo, J.L. ; FERRAZ, J. R. S. ; BRANDAO, A. C. A. S. . ADEQUAÇÃO DA ROTULAGEM DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES COMERCIALIZADOS EM UM MUNICÍPIO DO MARANHÃO. In: Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019, Teresina-PI. Anais do II Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019.
4. **Pereira, IC**; SOUSA, J. K. C. ; BARBOSA, A. M. . ESCOLARES DE REDE PÚBLICA E PRIVADA APRESENTAM ALTA PREVALÊNCIA DE NEOFOBIA ALIMENTAR. In: II Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição, 2019, Teresina-PI. Anais do II Congresso Brasileiro de Alimentos e Nutrição. Teresina-PI, 2019. p. 1.
5. ARAUJO, J.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; BRITO, E. H. S. ; ANDRADE, M. G. T. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Ações de Alimentação e Nutrição na Atenção Básica: revisão bibliográfica. In: 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 8-9.
6. MACHADO, P. F. S. M. ; **PEREIRA IC** ; Moura, R. S. S. ; MACHADO, I. N. C. ; MAGALHAES, M. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Utilização do Propranolol no Tratamento de Hemangiomas Infantis. In: 16ª Semana De Enfermagem do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 34-35.
7. Moura, R. S. S. ; **PEREIRA IC** ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Fatores de Risco para Desenvolvimento de Anemia Ferropriva em Crianças: revisão integrativa. In: 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 40-41.



8. **PEREIRA IC**; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; BRITO, E. H. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Instrumentos de Triagem Nutricional em Pacientes Pediátricos Hospitalizadas. In: 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 44-45.
9. BRITO, E. H. S. ; **PEREIRA IC** ; SILVA, A. L. J. ; PEREIRA, A. G. C. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Papel dos Probióticos e Prebióticos na Prática Pediátrica: revisão de literatura. In: 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 48-49.
10. **PEREIRA IC**; Oliveira, A.S.S.S.; Macedo, J.L. ; PEREIRA, A. G. C. ; MENDES, J. L. ; MAGALHAES, M. J. S. . Qualidade Microbiológica da Terapia Nutricional Enteral Artesanal em Uso Domiciliar. In: 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018, Caxias-MA. Anais da 16ª Semana De Enfermagem Do CESC/UEMA, 2018. v. 1. p. 58-59.
11. PORTELA, M. L. R. ; SILVA, B. L. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MARINHO, A. R. S. ; MORAES, I. M. B. ; BARRETO, S. C. S. . AÇÕES DE SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL EM UNIDADES PRODUTORAS DE REFEIÇÕES: UM ESTUDO DE REVISÃO. In: XXV Congresso Brasileiro de Nutrição, 2018, Brasília-DF. Anais do XXV Congresso Brasileiro de Nutrição, V Simpósio Ibero-americano de Nutrição Esportiva, IV Simpósio Ibero-americano de Nutrição em Produção de Refeições e IV Simpósio Ibero-americano de Nutrição Clínica. São Paulo: Revista da Associação Brasileira de Nutrição, 2018. v. 9. p. 17-18.
12. **Pereira, IC**; MAGALHAES, M. M. . Ozonioterapia como alternativa para o tratamento de feridas em idosos diabéticos: revisão integrativa de literatura. In: I CONGRESSO PIAUIENSE MULTIPROFISSIONAL EM GEREATRIA E GERONTOLOGIA, 2018, Teresina-PI. ANAIS DO I CONGRESSO PIAUIENSE MULTIPROFISSIONAL EM GERIATRIA E GERONTOLOGIA - COPIMG, 2018. v. 1. p. 120-121.
13. SILVA, A. ; **Pereira, IC** ; CORREIA, M. E. P. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS NA SAÚDE INTESTINAL DE EM IDOSOS: evidencias científicas. In: I CONGRESSO PIAUIENSE MULTIPROFISSIONAL EM GEREATRIA E GERONTOLOGIA, 2018, Teresina-PI. ANAIS DO I CONGRESSO PIAUIENSE MULTIPROFISSIONAL EM GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Teresina-PI: Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2018. v. 1.
14. **Pereira, I.C.**; Oliveira, A.S.S.S.; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da utilização da quercetina no tratamento do câncer mama: evidências científicas. In: I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher,, 2018, Caxias-MA. Anais do I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher,, 2018. p. 26-27.
15. **Pereira, I.C.**; Oliveira, A.S.S.S.; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; COSTA, H. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . Prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres com neoplasia mamária: revisão integrativa. In: I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018, Caxias-MA. Anais do I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018. p. 34-35.
16. ROCHA, G. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; COSTA, H. A. ; MACHADO, A. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da utilização de probióticos no tratamento de candidíase vaginal: revisão. In: I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018, Caxias-MA. Anais do I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018. p. 53-54.
17. Moura, R. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; MACHADO, P. F. S. M. ; MACHADO, I. N. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Fatores associados ao desenvolvimento da síndrome hipertensiva específica da gestação: revisão integrativa. In: I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018, Caxias-MA. Anais do I Simpósio Multiprofissional De Boas Práticas A Saúde Da Mulher, 2018. p. 55-56.
18. CARVALHO, F. B. ; MENDES, J. L. ; COSTA, J. K. V. ; SANTOS, J. S. ; **Pereira, IC** ; OLIVINDO, D. D. F. . CUIDADOS DE ENFERMAGEM AO PACIENTE EM MORTE ENCEFÁLICA: REVISÃO INTEGRATIVA. In: I Congresso Internacional de Trauma, 2018, Teresina-PI. Anais do I Congresso Internacional de Trauma. Teresina: Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos, 2018. v. 1. p. 79-80.
19. **Pereira, IC**; Moura, R. S. S. ; Araujo, B. C. O. ; MACHADO, P. F. S. M. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS DO USO DO ÓLEO DE LINHAÇA NO TRATAMENTO DO OLHO SECO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGRE. In: II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM, 2018, Caxias. ANAIS DO II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM. Caxias: Revista Acervo Saúde, 2018. p. 1-109.
20. **Pereira, IC**; Moura, R. S. S. ; MACHADO, P. F. S. M. ; PEREIRA, A. G. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CURCUMINA: POTENCIAL TERAPÊUTICO NO CÂNCER DE MAMA. In: II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM, 2018, Caxias -MA. ANAIS DO II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM,, 2018. p. 1-109.
21. MACHADO, P. F. S. M. ; Moura, R. S. S. ; MACHADO, I. N. C. ; **Pereira, IC** ; SANTOS, K. E. S. A. . RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UM PACIENTE COM SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDMANN. In: I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM, 2018. ANAIS DO II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM, 2018.
22. SANTOS, M. D. C. ; **Pereira, IC** ; Moura, R. S. S. ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DIETÉTICA DE CÁLCIO EM CRIANÇAS EM PNEUMONIA DE HOSPITAL INFANTIL DO MARANHÃO. In: II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM, 2018, Caxias. ANAIS DO II CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE ? CONSALEM. Caxias: Revista Acervo Saúde, 2018. p. 1.
23. **PEREIRA, I. C.**; PEREIRA, A. G. C. ; SILVA, L. A. ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S.; MAGALHAES, M. J. S. . O USO DO LÍTIO NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER EM IDOSOS: evidências científicas. In: I Simpósio Piauiense Multiprofissional em Geriatria e Gerontologia, 2017, Teresina-PI. ANAIS DO I SIMPÓSIO PIAUIENSE DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Teresina-PI: FUESPI, 2017. p. 1-16.
24. SILVA, L. A. ; FREITAS, A. S. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; Lemos, L. M. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES ASSOCIADOS AO RISCO DE SUICÍDIO NA POPULAÇÃO IDOSA. In: I Simpósio Piauiense Multiprofissional em Geriatria e Gerontologia, 2017, Teresina-PI. ANAIS DO I SIMPÓSIO PIAUIENSE DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Teresina-PI: FUESPI, 2017. p. 1-16.
25. JESUS, L. R. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; ARAUJO, J.S. ; Moura, R. S. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . A UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES NO TRATAMENTO DA DENGUE: REVISÃO DE LITERATURA. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA.

Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017. v. 2. p. 1.

26. MACHADO, P. F. S. M. ; MACHADO, I. N. C. ; Moura, R. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; CAMARA, J. T. . INFECÇÃO POR HERPES-ZOSTER: RELATO DE CASO. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017. p. 1.
27. MACHADO, P. F. S. M. ; **Pereira, I.C.** ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CONSUMO ENERGÉTICO DE CRIANÇAS COM PNEUMONIA INTERNADAS EM UM HOSPITAL INFANTIL DO MARANHÃO. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017. p. 1.
28. Moura, R. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; PEREIRA, A. G. C. ; MACHADO, P. F. S. M. ; SILVA, L. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . RISCOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS: REVISÃO INTEGRATIVA. In: III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes, 2017, Caxias-MA. Anais do III Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: discussão e atualização das doenças emergentes e reemergentes. Caxias-MA: Even3, 2017.
29. **PEREIRA, I. C.**; PEDROSA, A. O. . MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE CÂNCER INFANTIL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
30. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS TERAPÊUTICO DO RESVERATROL NO CÂNCER: evidências científicas. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
31. **PEREIRA, I. C.**; SILVA, P. G. C. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS DO USO DE FUNGOS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE CÂNCER: revisão integrativa. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
32. **PEREIRA, I. C.**; SILVA, P. G. C. C. ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA CURCUMINA EM CÉLULAS CANCERÍGENAS: revisão integrativa. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
33. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . HAMLET: POTENCIAL TERAPÊUTICO NO CÂNCER. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
34. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . UTILIZAÇÃO DE CARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER. In: I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia, 2017, Teresina-PI. I Congresso Piauiense Multidisciplinar de Oncologia (OncoPiauí 2017)/ II Jornada Piauiense de Oncologia. Teresina: Revista Saúde & Ciências, 2017. v. 1. p. 1-108.
35. **Pereira, I.C.**; Medeiros Junior, F. C. ; Miranda, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; ROCHA, A. R. ; LIMA, I. C. L. ; SILVA, T. . Avaliação da qualidade microbiológica de carne bovina moída de frigoríficos de Caxias-MA. In: Congresso Internacional de Estudantes e Profissionais da Saúde, 2017, Luis Correia-PI. Anais do Delta Saúde - Congresso Internacional de Estudante e Profissionais da Saúde, 2017. v. 4. p. 1030-1030.
36. **Pereira, I.C.**; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; LANDIM, L. A. S. R. ; MAGALHAES, M. J. S. . Avaliação da Ingestão de Vitamina A em Crianças com Pneumonia. In: Congresso Internacional de Estudantes e Profissionais da Saúde, 2017, Luis Correia-PI. Anais do Delta Saúde - Congresso Internacional de Estudante e Profissionais da Saúde, 2017. v. 4. p. 1043-1043.
37. Moura, R. S. S. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; Araujo, J. S. ; **Pereira, I.C.** ; ANDRADE, M. G. T. ; BARBOSA, L. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. . Avaliação da Cobertura Vacinal Contra Hepatite B em Municípios do Estado do Maranhão, Brasil. In: Congresso Internacional de Estudantes e Profissionais da Saúde, 2017, Luis Correia-PI. Anais do Delta Saúde - Congresso Internacional de Estudante e Profissionais da Saúde, 2017. v. 4. p. 1490-1490.
38. SILVA, L. A. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; ALBUQUERQUE, B. A. ; RODRIGUES, H. C. ; **Pereira, IC** ; MAGALHAES, M. J. S. . Estudo da Mortalidade por Hipertensão Arterial em um Município do Leste Maranhense. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. v. 1. p. 117-117.
39. SILVA, L. A. ; **Pereira, IC** ; CONCEIÇÃO, H. N. ; SANTOS, F. B. ; RODRIGUES, H. C. . PERFIL DA MORTALIDADE POR DIABETES MELLITUS NO MUNICÍPIO DE CAXIAS-MA. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 118-118.
40. PINHO, D. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, L. A. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS FUNCIONAIS DO AÇÁ NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: revisão de literatura. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 133-133.
41. **Pereira, IC**; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; Oliveira, A.S.S.S. ; PINHO, D. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE VITAMINA D EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA AGUDA. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 135-135.
42. SILVA, A. L. J. ; **PEREIRA, I. C.** ; ROCHA, G. S. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . UTILIZAÇÃO DE OLEO DE COCO OZONIZADO EM FERIDAS DE DIABÉTICOS. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do

- Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 139-139.
43. ARAUJO, J.S. ; **Pereira, IC** ; Silva, L. R ; SILVA, Raynara Lima de ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CONSUMO ALIMENTAR DE MACRONUTRIENTES EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA EM UM HOSPITAL DO MARANHÃO. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 141-141.
  44. PINHO, D. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, A. L. J. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . ZINCO, VITAMINAS A E E NO ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL: UMA REVISÃO. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 143-143.
  45. **Pereira, IC**; Oliveira, A.S.S.S. ; SILVA, L. A. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITO NEUROPROTETOR DO RESVERATROL NA DOENÇA DE ALZHEIMER: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 149-149.
  46. BARBOSA, L. S. ; **Pereira, IC** ; ARAUJO, J.S. ; SANTOS, M. S. ; VILANOVA, K. D. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS DA APLICAÇÃO DE AGROTÓXICOS NA SAÚDE DO TRABALHADOR RURAL: REVISÃO DE LITERATURA. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 155-155.
  47. PESSOA, N. M. ; **Pereira, IC** ; OLIVEIRA, S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . PREVALÊNCIA DE CAQUEXIA EM PACIENTES COM CÂNCER: revisão integrativa. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 164-164.
  48. Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, IC** ; Macedo, J.L. ; Pinheiro, J. B. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 171-171.
  49. ROCHA, G. S. S. ; **Pereira, IC** ; MACHADO, A. S. ; SILVA, A. L. J. ; COSTA, H. A. ; LIMA, N. D. P. . QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO. In: I Congresso Multiprofissional em Saúde do Leste Maranhense, 2017, Caxias-MA. ANAIS DO I CONGRESSO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DO LESTE MARANHENSE, 2017. p. 174-174.
  50. **Pereira, I.C.**; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA DIETA CETOGENICA EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA: REVISÃO INTEGRATIVA.. In: II Simpósio Multiprofissional sobre Doenças Neurológicas: doenças neuropediátricas, 2016, Teresina-PI. ANAIS DO I SIMPÓSIO SOBRE DOENÇAS NEUROLÓGICAS: doenças neuropediátricas, 2016.
  51. **Pereira, I.C.**; MAGALHAES, M. J. S. . PARALISIA CEREBRAL INFANTIL E CONSTIPAÇÃO INTESTINAL: REVISÃO INTEGRATIVA. In: II Simpósio Multiprofissional sobre Doenças Neurológicas: doenças neuropediátricas, 2016, Teresina-PI. ANAIS DO I SIMPÓSIO SOBRE DOENÇAS NEUROLÓGICAS: doenças neuropediátricas, 2016.
  52. Araujo, B. C. O. ; **Pereira, IC** ; ARAUJO, J.S. ; Silva, V. B. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EPIDEMIOLOGIA DO TRACOMA NO BRASIL: REVISÃO INTEGRATIVA. In: II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016, Caxias-MA. ANAIS DO II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS. Caxias: Even3, 2016. v. 1. p. 1.
  53. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **Pereira, IC** ; MEDEIROS F.L.C. ; MAGALHAES, M. J. S. . ENTEROPATIAS PARASITÁRIAS EM MANIPULADORES DE ALIMENTOS. In: II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016, Caxias-MA. ANAIS DO II SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC/UEMA: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, 2016. v. 1.

## Apresentações de Trabalho

1. ROCHA, G. S. S. ; **Pereira, IC** ; LIMA, N. D. P. ; OLIVEIRA, M. M. S. ; SILVA, M. C. ; LIMA, M. S. . Elaboração de uma cartilha com sugestões de receitas para introdução de alimentos na dieta de crianças com autismo. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
2. ROCHA, G. S. S. ; **Pereira, IC** ; LIMA, N. D. P. ; LIMA, M. S. ; CARVALHO, V. S. ; ROCHA, S. C. S. . Análise do estado nutricional de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
3. **Pereira, IC**; SOUSA, J. K. C. ; BARBOSA, A. M. . ESCOLARES DE REDE PÚBLICA E PRIVADA APRESENTAM ALTA PREVALÊNCIA DE NEOFobia ALIMENTAR. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
4. **Pereira, IC**; Silva, V. B. ; Moura, R. S. S. ; ARAUJO, J.S. ; SOUSA, J. K. C. ; ROCHA, G. S. S. ; BRITO, E. H. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . RISCO CARDIOVASCULAR PELA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
5. PEREIRA, M. M. L. ; ARAUJO, M. F. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, M. S. ; Macedo, J.L. ; FERRAZ, J. R. S. ; BRANDAO, A. C. A. S. . ADEQUAÇÃO DA ROTULAGEM DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES COMERCIALIZADOS EM UM MUNICÍPIO DO MARANHÃO. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
6. BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; LEAL, F. A. F. ; SAMPAIO, N. B. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. . A EFICÁCIA DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
7. BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, R. N. M. ; LEAL, F. A. F. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. . CULTURA DO COGUMELOS MÁGICOS (PSILOCYBE CUBENSIS) E SEUS ASPECTOS LEGAIS NO BRASIL. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, R. N. M. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; LEAL, F. A. F. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. . EFEITOS DA PSILOCIBINA DERIVADA DO COGUMELO MÁGICO (Psilocybe cubensis) NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
9. SILVA, R. N. M. ; **Pereira, IC** ; LEAL, F. A. F. ; BRANDAO, F. G. S. ; Medeiros Junior, F. C. ; FAHEINA-MARTINS, G. V. . EFEITOS DO USO DA FLUOXETINA EM GESTANTES COM DEPRESSÃO. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- 10.

- SAMPAIO, N. B. ; BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; LEAL, F. A. F. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. . O USO TERAPÊUTICO DA MACONHA (Cannabis sativa) EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS: revisão integrativa. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
11. LEAL, F. A. F. ; BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, L. M. A. ; SAMPAIO, N. B. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. . FATORES DE RISCO PARA EDEMA AGUDO DE PULMÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: uma revisão. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  12. LEAL, F. A. F. ; BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, L. C. ; SILVA, R. N. M. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. . O ALIMENTO COMO PROTAGONISTA DAS CRISES DE ENXAQUECA. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  13. LEAL, F. A. F. ; BRANDAO, F. G. S. ; **Pereira, IC** ; SILVA, L. C. ; SILVA, R. N. M. ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. . A INFLUÊNCIA DO EXTRESSE NO DESENCADear DAS CRISES DE ENXAQUECA. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  14. CARVALHO, K. E. ; SILVA, C. K. F. ; **Pereira, IC** ; MENDES, J. L. ; OLIVEIRA, S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Suplementação da Farinha da Casca do Maracujá (Passiflora sp.) no Diabetes Mellitus: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  15. COELHO, I. A. L. ; **Pereira, IC** ; MENDES, J. L. ; OLIVEIRA, S. S. ; SILVA, C. K. F. ; MAGALHAES, M. J. S. . A Utilização de Imunomoduladores em Pacientes Críticos: evidências científicas. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  16. MENDES, J. L. ; OLIVEIRA, S. S. ; CARVALHO, F. B. ; **Pereira, IC** ; SILVA, W. C. ; SOUSA, G. A. . Protocolo de Parada Cardiorrespiratória por Fibrilação Ventricular Segundo o Suporte Avançado de Vida Cardiovascular. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  17. **Pereira, I.C.**; MAGALHAES, M. M. . Ozonioterapia como alternativa para o tratamento de feridas em idosos diabéticos: revisão integrativa de literatura. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  18. SILVA, A. ; **PEREIRA, I. C.** ; CORREIA, M. E. P. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Suplementação de Probióticos e Prebióticos na Saúde Intestinal de em Idosos: evidências científicas. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  19. ARAUJO, J.S. ; **PEREIRA IC** ; BRITO, E. H. S. ; ANDRADE, M. G. T. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Ações de Alimentação e Nutrição na Atenção Básica: revisão bibliográfica. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  20. MACHADO, P. F. S. M. ; **PEREIRA IC** ; Moura, R. S. S. ; MACHADO, I. N. C. ; MAGALHAES, M. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos Da Utilização Do Propranolol No Tratamento De Hemangiomas Infantis. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  21. Moura, R. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Fatores De Risco Para Desenvolvimento De Anemia Ferropriva Em Crianças: Revisão Integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  22. **PEREIRA IC**; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; BRITO, E. H. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Instrumentos De Triagem Nutricional Em Pacientes Pediátricos Hospitalizados. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  23. BRITO, E. H. S. ; **PEREIRA IC** ; SILVA, A. L. J. ; PEREIRA, A. G. C. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Papel Dos Probióticos e Prebióticos na Prática Pediátrica: Revisão De Literatura. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  24. **PEREIRA IC**; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; PEREIRA, A. G. C. ; MENDES, J. L. ; MAGALHAES, M. J. S. . Qualidade Microbiológica Da Terapia Nutricional Enteral Artesanal Em Uso Domiciliar. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  25. CARVALHO, F. B. ; MENDES, J. L. ; COSTA, J. K. V. ; SANTOS, J. S. ; **PEREIRA IC** ; OLIVINDO, D. D. F. . Cuidados De Enfermagem Ao Paciente Em Morte Encefálica: Revisão Integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  26. PORTELA, M. L. R. ; SILVA, B. L. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MARINHO, A. R. S. ; MORAES, I. M. B. ; BARRETO, S. C. S. . Ações de Sustentabilidade Ambiental em Unidades Produtoras de Refeições: um estudo de revisão. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  27. **Pereira, IC**; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; COSTA, H. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Mulheres com Neoplasia Mamária. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  28. **Pereira, IC**; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MACHADO, P. F. S. M. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Utilização da Quercetina no Tratamento do Câncer de Mama: evidências científicas. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  29. ROCHA, G. S. S. ; **Pereira, IC** ; COSTA, H. A. ; MACHADO, A. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da Utilização de Probióticos no Tratamento da Candidíase Vaginal: revisão. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  30. Moura, R. S. S. ; **Pereira, IC** ; MACHADO, P. F. S. M. ; MACHADO, I. N. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Fatores Associados ao Desenvolvimento da Síndrome Hipertensiva Especifica da Gestação: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
  31. Moura, R. S. S. ; **Pereira, IC** ; MACHADO, P. F. S. M. ; ARAUJO, J.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos do Ômega-3 no Tratamento do Câncer: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  32. Moura, R. S. S. ; **Pereira, IC** ; MACHADO, P. F. S. M. ; ARAUJO, J.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Resveratrol: Potencial Terapêutico na Doença de Alzheimer. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  33. **Pereira, IC**; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R. ; BRITO, E. H. S. ; VILANOVA, K. D. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Perfil sociodemográfico e consumo alimentar de crianças com pneumonia. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  34. **Pereira, IC**; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, M. J. S. . Avaliação do Consumo Alimentar de Ferro em crianças com Pneumonia em um Hospital Infantil do Maranhão. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  35. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. . Condições de Comercialização de Queijo de Coalho na Cidade de João Pessoa-PB. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  36. MENDES, J. L. ; MORAES, R. D. C. ; COSTA, J. K. V. ; COSTA, I. M. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . Fatores de risco para desenvolvimento de incontinência urinária em mulheres. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  37. MENDES, J. L. ; COSTA, J. K. V. ; SILVA, N. S. ; **Pereira, IC** ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos do uso de probióticos na candidíase vaginal: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
  38. **Pereira, I.C.**; Moura, R. S. S. ; Araujo, B. C. O. ; MACHADO, P. F. S. M. ; Macedo, J.L. . Efeitos do uso do óleo de linhaça no tratamento do olho seco em pacientes com Síndrome de Sjögren. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  39. **Pereira, I.C.**; Moura, R. S. S. ; MACHADO, P. F. S. M. ; PEREIRA, A. G. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Curcumina: potencial terapêutico no câncer de mama. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
  40. MACHADO, P. F. S. M. ; Moura, R. S. S. ; MACHADO, I. N. C. ; **PEREIRA IC** ; SANTOS, K. E. S. A. . RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UM PACIENTE COM SINDROME DE BECKWITH- WIEDMANN. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).



41. SANTOS, M. D. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; Moura, R. S. S. ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DIETÉTICA DE CÁLCIO EM CRIANÇAS EM PNEUMONIA DE HOSPITAL INFANTIL DO MARANHÃO. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
42. OLIVEIRA, A. F. M. ; ARAUJO, J.S. ; **Pereira, IC** ; MAGALHAES, M. J. S. . Consumo de Suplementos a Base de Proteína por Praticante de Musculação. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
43. Moura, R. S. S. ; **Pereira, IC** ; MACHADO, P. F. S. M. ; CARVALLHO, P. M. S. M. ; Araujo, B. C. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . Insatisfação com a Imagem Corporal em Atletas: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
44. **Pereira, IC**; Oliveira, A.S.S.S.; Araujo, B. C. O. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Suplementação de B-alanina em Praticantes de Exercício Físico. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
45. CARVALHO, P. A. C. ; **Pereira, IC** ; ROCHA, G. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Utilização de Salbutamol no Desempenho de Atletas: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
46. **Pereira, IC**; Macedo, J.L. ; Araujo, B. C. O. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Periodização de Carboidratos em Atletas: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
47. MACHADO, P. F. S. M. ; **Pereira, IC** ; Moura, R. S. S. ; MACHADO, I. N. C. ; CARVALLHO, P. M. S. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos do Uso de Bicarbonato de Sódio em Atletas: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
48. Araujo, B. C. O. ; **Pereira, IC** ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Suplementação de Aminoácidos de Cadeia Ramificada no Desempenho Esportivo: revisão integrativa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
49. COSTA, H. A. ; **Pereira, IC** ; ROCHA, G. S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos da Utilização do Enxague Bucal com Carboidratos no Desempenho de Atletas: uma revisão. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
50. **PEREIRA IC**. Avaliação do Risco Cardiovascular pela Relação Cintura-quadril em Mulheres Pós-menopausa. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
51. ★ MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; SILVA FILHO, C. R. M. ; SANTOS, E. P. . Análise Físico-Química do Queijo de Coalho Probiótico. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
52. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; SANTOS, J. G. . Análise Microbiologia do Queijo de Coalho Probiótico. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
53. **Pereira, I.C.**; PEREIRA, A. G. C. ; SILVA, L. A. ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S.; MAGALHAES, M. J. S. . Uso do Litio no Tratamento de Alzheimer em Idosos: evidências científicas. 2017. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
54. SILVA, L. A. ; FREITAS, A. S. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; Lemos, L. M. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES ASSOCIADOS AO RISCO DE SUICÍDIO NA POPULAÇÃO IDOSA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
55. **Pereira, I.C.**; ARAUJO, J.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . O USO DE AGROTÓXICOS E AS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE DO TRABALHADOR RURAL: uma revisão de literatura. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
56. **Pereira, I.C.**; Silva, L. R ; SILVA, Raynara Lima de ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE MACRONUTRIENTES EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA AGUDA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
57. **Pereira, I.C.**; PEREIRA, A. G. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; SILVA, L. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES RELACIONADOS A SUSCEPTIBILIDADE DE ADOLESCENTES AO HIV/AIDS: REVISÃO INTEGRATIVA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
58. JESUS, L. R. C. ; **Pereira, I.C.** ; ARAUJO, J.S. ; Moura, R. S. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . A UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES NO TRATAMENTO DA DENGUE: REVISÃO DE LITERATURA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
59. SILVA, L. A. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; LIMA, D. L. S. ; **Pereira, I.C.** ; FREITAS, A. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOTIFICADOS DE CHIKUNGUNYA NA CIDADE DE CAXIAS-MARANHÃO. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
60. SILVA, L. A. ; RODRIGUES, H. C. ; **Pereira, I.C.** ; LIMA, D. L. S. ; FREITAS, A. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE HIV/AIDS EM UM MUNICÍPIO DO LESTE MARANHENSE. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
61. MACHADO, P. F. S. M. ; **Pereira, I.C.** ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CONSUMO ENERGÉTICO DE CRIANÇAS COM PNEUMONIA INTERNADAS EM UM HOSPITAL INFANTIL DO MARANHÃO. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
62. MACHADO, P. F. S. M. ; MACHADO, I. N. C. ; Moura, R. S. S. ; **Pereira, I.C.** ; CAMARA, J. T. . INFECÇÃO POR HERPES-ZOSTER: RELATO DE CASO. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
63. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Prevalência de Transtornos Mentais em Docentes: uma revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
64. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . Condições de Trabalho, Fatores de Risco e problemas a saúde relacionados ao trabalhador hospitalar. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
65. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . Programa de Alimentação do Trabalhador e sua relação com o estado nutricional dos participantes. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
66. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Hamlet: potencial terapêutico no câncer. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
67. Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Utilização de Carreadores Lipídicos Nanoestruturados na Terapêutica do Câncer. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
68. **PEREIRA, I. C.**; PEDROSA, A. O. . Métodos de Diagnóstico e Tratamento de Câncer Infantil em um Centro de Referência. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
69. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; SILVA, P. G. C. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . Efeitos Terapêuticos do Resveratrol no câncer: evidências científicas. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
70. SILVA, L. A. ; CONCEIÇÃO, H. N. ; ALBUQUERQUE, B. A. ; RODRIGUES, H. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . ESTUDO DA MORTALIDADE POR HIPERTENSÃO ARTERIAL EM UM MUNICÍPIO DO LESTE MARANHENSE. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
71. SILVA, A. L. J. ; **PEREIRA, I. C.** ; ROCHA, G. S. S. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . UTILIZAÇÃO DE OLEO DE COCO OZONIZADO EM FERIDAS DE DIABÉTICOS. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
72. **PEREIRA, I. C.**; Oliveira, A.S.S.S. ; SILVA, L. A. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITO NEUROPROTETOR DO RESVERATROL NA DOENÇA DE ALZHEIMER: evidências científicas. 2017. (Apresentação de

- Trabalho/Congresso).
73. PINHO, D. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, L. A. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS FUNCIONAIS DO AÇAÍ NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: revisão de literatura. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
74. PESSOA, N. M. ; **PEREIRA, I. C.** ; OLIVEIRA, S. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . PREVALÊNCIA DE CAQUEXIA EM PACIENTES COM CÂNCER: revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
75. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; Macedo, J.L. ; Pinheiro, J. B. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
76. BARBOSA, L. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; ARAUJO, J.S. ; SANTOS, M. S. ; VILANOVA, K. D. M. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITOS DA APLICAÇÃO DE AGROTÓXICOS NA SAÚDE DO TRABALHADOR RURAL: revisão de literatura. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
77. ROCHA, G. S. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; MACHADO, A. S. ; SILVA, A. L. J. ; COSTA, H. A. ; LIMA, N. D. P. . QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
78. SILVA, L. A. ; **PEREIRA, I. C.** ; CONCEIÇÃO, H. N. ; SANTOS, F. B. ; RODRIGUES, H. C. ; MAGALHAES, M. J. S. . PERFIL DA MORTALIDADE POR DIABETES MELLITUS NO MUNICÍPIO DE CAXIAS-MA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
79. PINHO, D. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, A. L. J. ; PEREIRA, A. G. C. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . ZINCO, VITAMINAS A E E NO ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL: uma revisão. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
80. ARAUJO, J.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; Silva, L. R. ; SILVA, Raynara Lima de ; Oliveira, A.S.S.S. ; MAGALHAES, M. J. S. . CONSUMO ALIMENTAR DE MACRONUTRIENTES EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA EM UM HOSPITAL DO MARANHÃO. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
81. **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R. ; Oliveira, A.S.S.S. ; PINHO, D. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE VITAMINA D EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA AGUDA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
82. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; CARVALHO, R. P. ; ABREU, S. S. . CONDUTA ÉTICA DO NUTRICIONISTA NAS REDES SOCIAIS. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
83. Moura, R. S. S. ; **PEREIRA, I. C.** ; ARAUJO, J.S. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, M. J. S. . FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DA SINDROME HIPERTENSIVA ESPECIFICA DA GESTAÇÃO: revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
84. BARBOSA, L. S. ; ARAUJO, J.S. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; LEAL, F. J. P. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. ; ANDRADE, M. G. T. . SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA NOS MUNICÍPIOS DO MARANHÃO, BRASIL. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
85. MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; **PEREIRA, I. C.** ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. . POTENCIALIDADE FUNCIONAL DOS QUEIJOS: revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
86. **PEREIRA, I. C.** ; MEDEIROS JUNIOR, F. C. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; OLIVEIRA, R. E. S. ; ROCHA, A. R. ; LIMA, I. C. L. ; SILVA, T. . AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE CARNE BOVINA MOÍDA DE FRIGORÍFICOS DE CAXIAS-MA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
87. Moura, R. S. S. ; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. ; ARAUJO, J.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; ANDRADE, M. G. T. ; BARBOSA, L. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. . AVALIAÇÃO DA COBERTURA VACINAL CONTRA HEPATITE B EM MUNICÍPIOS DO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
88. **PEREIRA, I. C.** ; SILVA, Raynara Lima de ; Silva, L. R. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; LANDIM, L. A. S. R. ; MAGALHAES, M. J. S. . AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR DE VITAMINA A EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
89. **Pereira, I.C.** ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Moura, R. S. S. ; Araujo, B. C. O. ; SARAIVA, I. C. ; MAGALHAES, M. M. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DA CURCUMINA EM CÉLULAS CANCERÍGENAS. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
90. **Pereira, I.C.** ; Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; SOARES, E.L.P. ; PEREIRA, A. G. C. ; GOMES, F. O. ; MAGALHAES, M. J. S. . ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DE MÃOS DE MANIPULADORES DE UNIDADES DE ALIMENTAÇÃO DE ESCOLAS MUNICIPAIS DE CAXIAS-MA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).
91. **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, M. M. ; SANTOS, M. S. ; LIMA JUNIOR, W. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . IMPACTOS DO USO DE FUNGOS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE CÂNCER: revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
92. **Pereira, I.C.** ; PEREIRA, A. G. C. ; Oliveira, A.S.S.S. ; Macedo, J.L. ; LIMA JUNIOR, W. S. ; SOUSA, H. P. ; BRITO, E. H. S. ; SALES, S. L. O. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . USO DA GLUTAMINA EM PACIENTES CRÍTICOS: revisão de literatura. 2017. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
93. **Pereira, I.C.** ; Oliveira, A.S.S.S. ; PEREIRA, A. G. C. ; Macedo, J.L. ; Moura, R. S. S. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DO LÍTIO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: evidências científicas. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
94. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; Macedo, J.L. ; SANTOS, L. C. F. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . UTILIZAÇÃO DA FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGÊNICA. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
95. Oliveira, A.S.S.S. ; **PEREIRA, I. C.** ; Macedo, J.L. ; MAGALHAES, N. J. S. ; MAGALHAES, M. J. S. . EFEITO DA FITOTERAPIA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
96. Moura, R. S. S. ; **Pereira, IC** ; PEREIRA, A. G. C. ; MACHADO, P. F. S. M. ; SILVA, L. A. ; MAGALHAES, M. J. S. . RISCOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS: revisão integrativa. 2017. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
97. **Pereira, I.C.** ; MAGALHAES, M. J. S. . Paralisia Cerebral Infantil e Constipação Intestinal. 2016. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
98. ASSUNÇÃO, F.D. ; MAGALHAES, M. J. S. ; **Pereira, I.C.** ; SILVA, Raynara Lima de . Uso de Oleo de Coco Ozonizado em Feridas de Diabéticos: revisão integrativa. 2016. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
99. Macedo, J.L. ; Oliveira, A.S.S.S. ; **Pereira, I.C.** ; MEDEIROS F.L.C. ; MAGALHAES, M. J. S. . Eficácia da Nutrição no Processo de Cicatrização Tecidual de Pacientes com Diagnóstico de Diabetes Mellitus. 2016. (Apresentação de Trabalho/Seminário).