

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM 
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Volume II

MEDICAL


Pantanal Editora

2020

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
VOLUME II



Pantanal Editora

2020

Copyright© Pantanal Editora
Copyright do Texto© 2020 Os Autores
Copyright da Edição© 2020 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora
Edição de Arte: A editora
Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandro Argente-Martínez – ITSON (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI
- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI

- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profª. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P397t	Peña, Aris Verdecia. Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume II / Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 104p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-991208-7-9 DOI https://doi.org/10.46420/9786599120879
	1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos livros e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es). O download da obra é permitido e o compartilhamento desde que sejam citadas as referências dos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

A Editora Pantanal atinge seu segundo volume do e-book “Tópicos em Ciências da Saúde” com novos temas no atuar da medicina. Aborda em seus capítulos o tratamento da doença crônica conhecida como Diabetes Mellitus, uma síndrome endócrino-metabólica da qual muitas coisas ainda precisam ser descobertas, mas como sempre lembre-os de que o mais importante é o controle da doença e a adesão ao tratamento com medicamentos hipoglicêmicos orais e insulino terapia para evitar insuficiência renal, evitando a insuficiência renal crônica que pode aparecer não apenas no diabetes, mas também na pressão alta, tema também abordado neste livro, apresentando um modelo de otimização, tudo isso garantindo e desejando aumentar a qualidade de vida de nossos pacientes e pensando exatamente no estado de saúde de nossa população.

O e-book também aborda neste volume a questão da bioprospecção, que nada mais é do que a busca na natureza de organismos e substâncias com possíveis usos para benefícios à saúde, ao mesmo tempo que apresenta alguns fatores oncopatogênicos na incidência de câncer de pênis com os quais podemos trabalhar para reduzir sua incidência.

Finalmente, entramos no mundo das leucemias, uma doença que reivindica muitas vítimas no mundo de hoje, onde nos dá um grande conhecimento para diagnosticá-las; porque o seu tratamento e a vida de nossos pacientes dependem do seu diagnóstico rápido e preciso.

Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços na prospecção de doenças na área da Medicina, os agradecimentos dos Organizadores e da Pantanal Editora.

Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novos avanços para a Medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade para quem nosso atuar é constante.

Aris Verdecia Peña

SUMÁRIO

Apresentação	5
Capítulo I	6
Percepções e sentimentos sobre a terapia dialítica entre indivíduos com doença renal crônica	6
Capítulo II	20
Aspectos oncopatogênicos e incidências do câncer de pênis por HPV no estado do Maranhão, Brasil	20
Capítulo III	31
Imunopatologia da insulinoterapia: desafios no tratamento e progressos através de imunoterapias alternativas	31
Capítulo IV	57
Relação entre leucemias e o cromossomo filadélfia.....	57
Capítulo V	67
Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos	67
Capítulo VI	87
Otimização do tratamento anti-hipertensivo através do desenvolvimento de um novo software farmacoterapêutico aplicado a idosos de um centro de socialização	87
Índice Remissivo	103

Percepções e sentimentos sobre a terapia dialítica entre indivíduos com doença renal crônica

Recebido em: 16/06/2020

Aceito em: 25/06/2020

 10.46420/9786599120879cap1

Brunno Lessa Saldanha Xavier^{1*} 

Letícia Mattos Gonçalves² 

Elizabeth Carla Vasconcelos Barbosa³ 

Virgínia Januário⁴ 

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) representa, atualmente, um sério e global problema de saúde pública, de modo que já é considerada uma epidemia de crescimento alarmante. De acordo com um inquérito realizado em 2017 pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), há, no Brasil, 758 centros ativos de tratamento dialítico cadastrados na SBN, com um total de 126.583 pacientes com DRC em programa de diálise crônica (SBN, 2017).

Determinantes sociais e demográficos apresentam-se como potenciais interferentes para a evolução da DRC. Como exemplo, alerta-se para as condições socioeconômicas precárias, geralmente associadas às dificuldades de acesso ao sistema de saúde no âmbito das políticas de prevenção e controle de doenças crônicas, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM), que são importantes gatilhos para o desenvolvimento da DRC (Bastos, Kirsztajn, 2011; Nunes et al., 2014).

O progressivo aumento do número de usuários dependentes de terapias renais substitutivas para sobreviver tem proporcionado, em âmbito nacional, um grande impacto econômico e social, evidenciando a necessidade de implementação de estratégias de promoção/prevenção na rede básica de atenção à saúde, a começar pela realização de rastreamento precoce da população susceptível (Menezes et al., 2012).

¹ Enfermeiro, Professor Adjunto da Universidade Federal Fluminense, Departamento de Enfermagem, Rio das Ostras, Rio de Janeiro, Brasil.

² Enfermeira. Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal Fluminense/UFF – Rio das Ostras, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Enfermeira. Professora Associada da Universidade Federal Fluminense, Departamento Interdisciplinar - Rio das Ostras, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Enfermeira. Professora Adjunta da Universidade Federal Fluminense, Departamento Interdisciplinar - Rio das Ostras, Rio de Janeiro, Brasil.

* Autor de correspondência: brunnoprof@yahoo.com.br

Tendo como fio condutor a perda progressiva e irreversível das funções renais, e produzindo altas taxas de morbimortalidade, a DRC ainda responde por um aumento anual médio de doentes dependentes de diálise na ordem de 6,3%, considerando os últimos cinco anos (Sesso et al., 2017).

Sob o prisma da amplitude das consequências de uma doença crônica (e seu tratamento), aponta-se a relevância de se desenvolver um estudo acerca das repercussões e percepções que tangenciam a dependência da terapia dialítica, pelo potencial de representar uma singular contribuição para o aperfeiçoamento da assistência de enfermagem. Observa-se, portanto, que as informações, reveladas a partir do depoimento dos investigados, poderão servir de balizamento para a elaboração de estratégias de orientação/cuidado em enfermagem, com vistas, principalmente, a fomentar o entendimento e a adesão dos pacientes ao plano terapêutico delineado pelos profissionais envolvidos.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo evidenciar as repercussões da terapia dialítica no viver do indivíduo com Doença Renal Crônica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, exploratório e com abordagem qualitativa, cuja produção de dados ocorreu em janeiro de 2017.

O cenário foi a Unidade de Tratamento Dialítico de um Hospital Universitário, localizado na capital do Estado do Rio de Janeiro. O Serviço de Nefrologia da instituição, pertencente à rede sentinela, é referência nacional, tendo seu pioneirismo em transplante renal reconhecido em procedimento datado de 1968. Quarenta e sete usuários com DRC são regularmente atendidos no serviço de hemodiálise da instituição. Com duração média de 4hs por sessão, a terapia é oferecida diariamente, em quatro turnos (manhã, tarde, noite e madrugada), de modo que, divididos em grupos, os usuários são submetidos ao tratamento três vezes por semana, em um dos turnos supracitados.

Neste cenário, foi obtida uma amostra por conveniência, da qual participaram 31 indivíduos, considerando-se a saturação teórica dos dados quando nenhuma nova informação mudaria o curso da análise. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, que apresentassem diagnóstico de DRC de qualquer etiologia e tempo mínimo de seis meses em programa regular de hemodiálise. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos e apresentar algum déficit cognitivo.

A técnica de pesquisa foi a entrevista semiestruturada, realizada mediante aplicação de dois questionários, adaptados de uma tese de doutorado (Xavier, 2014) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). O primeiro, com questões sociodemográficas, visou a caracterização da amostra. Foram registradas as variáveis: sexo, etnia autodeclarada, faixa etária, escolaridade, profissão/ocupação, estado civil ou de união e renda familiar. O segundo abordou aspectos da doença e das comorbidades, além de questões que buscaram revelar as repercussões da DRC e da terapia dialítica na rotina diária.

As entrevistas foram realizadas em sala reservada, no cenário da pesquisa, seguindo roteiro previamente delineado nos questionários. Após explicação acerca da natureza e dos objetivos da pesquisa e, mediante consentimento prévio e assinatura do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE), os participantes foram entrevistados individualmente pelo pesquisador responsável, antes do início da sessão dialítica.

As entrevistas foram gravadas com auxílio de recurso tecnológico, usando-se aplicativo com função de gravador, com autorização dos participantes e garantia da confidencialidade e privacidade, conforme rege a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012. Os dados foram transcritos utilizando-se o programa Microsoft Word 2016. Para a manutenção do anonimato, foram atribuídos números aos participantes (E1, E2, E31).

Para avaliação dos resultados, foi utilizada a análise de conteúdo (Bardin, 2011), que propõe as seguintes fases para a sua condução: a) organização da análise; b) codificação; c) categorização; d) tratamento dos resultados, inferência e a interpretação dos resultados. A análise de conteúdo é referida como uma técnica de pesquisa que trabalha com a palavra, permitindo, de forma prática e objetiva, produzir inferências do conteúdo da comunicação de um texto replicáveis ao seu contexto social. Na análise de conteúdo, o texto é um meio de expressão do sujeito, onde o analista busca categorizar as unidades de texto (palavras ou frases) que se repetem, inferindo uma expressão que as representem (Caregnato; Mutti, 2006).

A pesquisa foi submetida à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UERJ), e obteve aprovação sob o registro nº407.889. Todos os aspectos éticos foram contemplados, bem como o rigor metodológico, de modo a assegurar a confiabilidade dos dados.

RESULTADOS

A idade dos participantes variou entre 21 e 85 anos. A faixa etária de maior prevalência foi de 50 a 69 anos, totalizando 14 (45,0%) indivíduos. Predominou o sexo feminino (52,0%) e a etnia autodeclarada branca (42,0%). Dos investigados, 16 (52,0%) não conseguiram completar o ensino médio. Sobre a renda familiar, 25 (81,0%) referiram receber até dois salários mínimos mensais. Houve igualdade na distribuição entre casados e solteiros (35%). Os dados completos podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição do grupo amostral conforme faixa etária, sexo, etnia, escolaridade, renda e estado civil. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Grupo de Idade	Número	(%)
18 a 29	3	10,0
30 a 49	7	23,0
50 a 69	14	45,0
70 a 89	7	23,0
Sexo		
Feminino	16	52,0
Masculino	15	48,0
Etnia		
Branco	13	42,0
Negro	8	26,0
Pardo	8	26,0
Outros	2	6,0
Escolaridade		
Fundamental Incompleto	9	32,0
Fundamental Completo	4	13,0
Médio Incompleto	3	10,0
Médio Completo	11	35,0
Superior Incompleto	4	12,0
Renda		
< 1 salário mínimo	8	26,0
1 a 2 salários mínimos	17	55,0
2 a 3 salários mínimos	5	16,0
> 3 salários mínimos	1	3,0
Estado Civil		
Casado(a)	11	35,0
Solteiro(a)	11	35,0
Viúvo(a)	4	13,0
Divorciado (a)	5	16,0

Fonte: dados coletados pelos autores, 2017.

A HAS foi a doença pré-existente mais prevalente. Em 35,0% dos entrevistados ela foi identificada sem associação com outra comorbidade. Em 19,0% a hipertensão revelou-se associada ao diabetes (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição do grupo amostral conforme doenças pré-existentes. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Comorbidades / doenças de base	N	(%)
Hipertensão	11	35,0
Hipertensão + Cardiopatia	1	3,0
Hipertensão + Diabetes	6	19,0
Diabetes	5	16,0
Rim Policístico	2	6,0
Não declarou doença pré-existente*	6	19,0

Fonte: dados coletados pelos autores, 2017.

O diagnóstico de DRC foi atribuído a 18 (58,0%) usuários há mais de cinco anos. E 13 (42,0%) iniciaram a terapia dialítica em período igual ou inferior a 1 ano.

Quando questionados se a DRC e seu tratamento implicavam em interferências na rotina diária, 24 (77,0%) responderam positivamente. Nesse sentido, aplicando-se a análise de conteúdo para o tratamento dos dados, inferiu-se interpretações acerca das significações presentes nos discursos, a partir da tradução dos sentimentos/emoções presentes nos mesmos. Assim, foi possível elaborar duas categorias: 1- O viver impactado pela dependência do tratamento e sua rotina; 2 - Qualidade de vida e suas ambiguidades condicionadas pelo processo de adoecimento crônico.

O VIVER IMPACTADO PELA DEPENDÊNCIA DO TRATAMENTO E SUA ROTINA

Foram considerados, na construção desta categoria, aspectos da experiência vivenciada pelo usuário, em face da dependência da terapia dialítica, que reverberaram em sentimentos de negação e/ou dificuldade acerca da adaptação ao tratamento. Assim, desvelou-se o conteúdo representativo das falas, configurado em apontamentos alusivos aos seguintes itens: trabalho e estudo; impactos cotidianos e dependência (Quadro 1).

Quadro 1. Representação dos relatos dos participantes sobre o impacto da DRC no dia a dia. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Trabalho e Estudo
E04: “Não posso trabalhar, o tratamento dificulta bastante”.
E17: “Muitos dias de diálise não dá para fazer nada e por causa da hemodiálise tive que parar os estudos e não posso trabalhar”.
...sso trabalhar, né? É esta disciplina de 3x na semana de diálise”.
E31: “Não levo a vida normal, porque não posso trabalhar formalmente e fazer “bico” não é seguro”.

Fonte: Dados coletados pelos autores, 2017.

O cotidiano dos doentes com DRC em hemodiálise é permeado por alterações físicas, que impõem limitações e exigem adaptações. A DRC descortina uma nova realidade ao usuário, e tem o potencial de impactar de forma negativa seu estilo e qualidade de vida. Nesse contexto, tais mudanças apontam para a necessidade de se desenvolver estratégias de enfrentamento, a fim de possibilitar um melhor convívio com a doença crônica (Quadro 2).

Quadro 2. Representação dos relatos dos participantes sobre os impactos da DRC no dia a dia. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Impactos cotidiano e relação de dependência
E11: “Não posso comer o que gosto; não posso ter compromisso; isso interfere na minha vida e na vida da minha mulher”.
E14: “Porque tenho que fazer hemodiálise 3x na semana, não consigo fazer nada sozinha e tenho que estar sempre acompanhada. Dependo dos meus filhos para tudo e tenho problemas com uma filha. Sempre fui ativa e comandava a família, e agora estou dependendo dos meus filhos”.
E19: “Diminuí tudo em mim, a vista, o rim... sinto que ela me maltrata”.
E22: “É muito ruim depender dos outros, nós temos que depender de nós mesmos”.
E23: “Incomoda ficar saindo para diálise e depender de outros e não poder trabalhar”.
E28: “Sair cedo e chegar tarde em casa por causa da hemodiálise 3x na semana... isso priva as minhas atividades”.
E30: “Na minha casa não posso fazer muitas coisas, quem faz é a minha irmã”.

Fonte: dados coletados pelos autores, 2017.

Os indivíduos, em sua maioria, informaram impossibilidade de trabalhar devido, principalmente, ao rigoroso tratamento hemodialítico e seus eventos adversos. Sobreleva-se ainda o advento da inevitabilidade da diálise por três vezes por semana, a qual, associada aos agravos decorrentes da doença, obriga muitos a recorrerem à aposentadoria por invalidez.

O portador de DRC convive com uma patologia incurável, que o obriga a submeter-se a um tratamento doloroso, de longa duração, que provoca limitações de diferentes naturezas e graus. Geralmente esses problemas revelam-se em quadros de isolamento social, perda do emprego, dependência de auxílios sociais, perda da representatividade no contexto familiar, afastamento de círculos sociais, restrições para realizar passeios e viagens prolongadas, limitações para atividade física, disfunção sexual, entre outros.

Em geral, detectou-se que os idosos experimentavam, segundo depoimentos apurados, os maiores níveis de limitações e dependência, em face das acentuadas mudanças sociais, econômicas, físicas e emocionais que afirmavam enfrentar.

QUALIDADE DE VIDA E SUAS AMBIGUIDADES CONDICIONADAS PELO PROCESSO DE ADOECIMENTO CRÔNICO

Foram evidenciados, nesta categoria, aspectos do enfrentamento diário à doença e ao seu inexorável tratamento, reverberados em sentimentos ambivalentes com potencial para interferir na qualidade de vida e no bem-estar dos clientes. Nesta análise, sobressaíram as seguintes subcategorias: aspecto positivo - melhoria da qualidade de vida; aspecto negativo - abalos na qualidade de vida (Tabela 5).

Tabela 5. Representação dos relatos dos participantes sobre interferência na qualidade de vida: aspecto positivo. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Aspecto positivo: melhoria na qualidade de vida
E04: “(...) a diálise mudou muito nestes anos, e hoje em dia melhorou muito”.
E09: “Por causa do tratamento a minha alimentação melhorou (...)”.
E24: “(...) me encontro preocupado com a doença, mas espero continuar dialisando bem porque não quero parar de trabalhar (...)”.
E25: “(...) em relação a DRC, tô levando bem... a minha vida melhorou após a dialise”.
E31: “Me alimentava de forma errada, muito sal, pimenta e gordura... agora como o mínimo possível, e tenho que controlar...ver a composição... mas o bom é que melhora a dieta”.

Fonte: dados coletados pelos autores, 2017.

Notam-se, nas falas elencadas, percepções claras de melhoria na qualidade de vida, face ao entendimento e aceitação da necessidade de adesão ao tratamento. Os relatos expressam uma margem de esperança em meio ao tratamento dialítico, evidenciando comportamentos de elevação da autoestima e de reeducação, condicionados ao longo da evolução da enfermidade, principalmente no âmbito nutricional.

Mesmo diante de um problema que gera sofrimento e provoca sensações de fragilidade e inconstância, os participantes demonstraram sentimentos de adaptação/adequação à nova realidade imposta pela condição de saúde, refletidos num comportamento de autoaceitação, que parece figurar como um suporte para prosseguir no tratamento (Tabela 6).

Tabela 6. Representações dos relatos dos participantes sobre interferência na qualidade de vida: aspecto negativo. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2017.

Aspecto negativo: abalos na qualidade de vida
E03: “Devido a DRC tive que parar de dirigir... tenho saudades dos meus netos; precisei parar de jogar bola, mas ainda faço caminhada de manhã”.
E07: “Muito difícil não poder mais realizar atividades que fazia, pois, a pessoa fica limitada”.
E11: “A dieta alimentar me incomoda porque não posso comer o que gosto, a ingestão de líquidos também, não posso beber o meu vinho... Não posso fazer o que executava anteriormente, não posso me alimentar direito, não posso me exercitar e uma série de coisas”
E12: “Quase não saio, com medo de passar mal, com a doença tenho dificuldades para dormir, e tenho tomado remédios para dormir. E fico parada e fico inútil”.
E27: “Não posso comer alimento com potássio; deixei de ter relações sexuais; tenho que ter um acompanhante a todo local que vou. Em dia de hemodiálise, não posso sair para lugar nenhum... me atrapalha a praticar minha religião devido o horário. Tive que parar de trabalhar... não durmo muito bem, tenho problema com sono”.
E31: “Não trabalho, sou encostada, ainda me privei de muita coisa, não vou a igreja, não tenho dinheiro, preciso dos outros e agora estou debilitada. Só posso beber pouca quantidade de água... a minha aparência pessoal mudou bastante, nem posso pegar meu neto no colo”.

Fonte: dados coletados pelos autores, 2017.

Os relatos, alusivos aos aspectos negativos vivenciados a partir da evolução da DRC, tangenciam, sobretudo, as várias restrições e/ou limitações impostas no decorrer do tratamento, com repercussões amplas e contundentes na qualidade de vida das pessoas.

DISCUSSÃO

Verificou-se que a maior parte dos participantes era do sexo feminino. Embora a diferença tenha sido pequena, esse dado defronta-se com achados epidemiológicos de outras populações pesquisadas recentemente, onde houve sobreposição de sexo masculino (Nunes et al., 2014; Xavier, 2014).

Não obstante, dados do United States Renal Data System (USRDS) desvelam um crescimento da população feminina com DRC, entre 1988 e 2010, com prevalência de 10,2%, contra 8,6% do sexo masculino. Este achado estaria ligado não só à maior expectativa de vida feminina, mas também à obesidade e ao diagnóstico mais frequente de HAS e DM (USRDS, 2013).

Ainda nestes termos, uma outra investigação, realizada em dois centros de nefrologia da região metropolitana da cidade de Natal no Rio Grande do Norte, constatou que, de 81 clientes em diálise, 41 (50,6%) eram do sexo feminino, denotando, portanto, distribuição equivalente (Mendonça et al., 2015).

Observou-se, acerca da faixa etária e etnia, uma verossimilhança entre os dados do estudo com a literatura vigente. Atenta-se, portanto, para pesquisas (Mendonça et al., 2015; Peres et al., 2010; Castro et al., 2003; Guimarães et al., 2014) que mostraram que a maior parte dos clientes em diálise é de raça branca, com idade entre 50 e 70 anos. Trata-se de uma variável preponderante para influenciar no desenvolvimento/recrudescimento da insuficiência renal, visto que pessoas com idade mais avançada são mais susceptíveis à comorbidades, e tem maior risco de doenças cardiovasculares (Castro et al., 2003).

Levanta-se um contraponto, no âmbito da etnia, sustentado em registros de evidências científicas que apontaram que os afrodescendentes possuem risco quatro vezes maior de desenvolver DRC do que os caucasianos (Guimarães et al., 2014). No passado, pensava-se que esta diferença seria atribuída apenas ao status econômico, social e ao acesso aos cuidados de saúde. Entretanto, pesquisas das últimas décadas revelaram o incremento de uma conjunção de fatores ambientais, genéticos e clínicos, ao risco de comprometimento da função renal.

No que se refere à escolaridade, chamou atenção o fato de que 45,0% dos investigados não conseguiram avançar além do ensino fundamental. Consoante a esse panorama, alerta-se para pesquisas (Junior Oliveira et al., 2014; Almeida et al., 2013; Peixoto, Serrate, 2013) que evidenciaram um flagrante predomínio do ensino fundamental entre os indivíduos sob intervenção dialítica. Destarte, ressalta-se que a baixa escolaridade aparece, frequentemente, como uma característica social marcante em grupos populacionais com DRC. Dados de um estudo do Nordeste revelaram que o tempo médio de estudo dos pacientes com DRC é de apenas 6,5 anos (Cavalcanti et al., 2015).

Oliveira et al. (2015) salientam que indivíduos em situação de precarização social, atrelados a níveis de escolaridade deficitários, tendem a apresentar maiores dificuldades para compreender/apreender informações no âmbito dos cuidados com a saúde, o que pode repercutir negativamente na adesão a planos terapêuticos e na capacidade para desenvolver o autocuidado.

A maioria dos participantes alegou receber aposentadoria por invalidez ou auxílio-doença, de modo que a quase totalidade deste universo referiu não reunir requisitos para trabalhar por não apresentar, principalmente, condições físicas para exercer alguma atividade laboral. Muitos disseram que suas ocupações exigiam atividade braçal, mas, com a presença da fístula arteriovenosa e o viés impositivo terapia dialítica, o trabalho se tornara impossível de ser realizado. Nesse contexto, sobreleva-se tratar-se de uma (nova) condição de vida imposta pela patologia, uma vez que a DRC desenvolve limitações na capacidade física das pessoas – as quais são potencializadas no decorrer do tratamento –, impossibilitando-as de trabalhar (Peixoto, Serrate, 2013; Oliveira et al., 2015).

No âmbito das comorbidades, destaca-se, em face dos achados revelados, que a HAS e o Diabetes *Mellitus* são doenças silenciosas, de modo que o portador, geralmente, só as reconhece através

de algum dano decorrente de seu desenvolvimento. Assim, Xavier et al. (2014) reforçam que o não monitoramento dessas condições pode acelerar os danos renais, propiciando condições totalmente favoráveis ao desenvolvimento e/ou progressão da DRC. Hipertensos, em geral, tendem a evoluir com uma progressão mais séria da lesão renal. Nesse sentido, Soares et al. (2017) advertem para que façam acompanhamento criterioso da evolução da nefropatia, a fim de postergar seu avanço para as fases mais críticas, evitando complicações severas.

No tocante às categorias de análise estabelecidas, cabe salientar, inicialmente, conforme colocação de Peeters et al. (2016), que os processos de adoecimento crônico afetam amplamente a maneira de viver dos indivíduos acometidos, levando-os à necessidade de mudança de hábitos com o viés de abrir caminho para novas (e desafiadoras) condições de vida.

A terapia dialítica interfere intensamente no aspecto emocional dos sujeitos e, conseqüentemente, deflagra grande impacto nas relações familiares e sociais. Nesse sentido, desvela-se uma flagrante ambivalência relacionada aos sentimentos despertados ao longo do tratamento. Se por um lado a hemodiálise enseja uma aparente independência da doença, sobretudo durante o tempo entre uma sessão e outra, por outro lado, quando o paciente está conectado à máquina, as limitações da DRC e sua dependência do aparelho sobressaem com implacável recrudescimento (Ribeiro et al., 2013).

Machado e Pinhati (2014) frisam que o tratamento da DRC desenvolve sentimentos extremos e perturbadores, com nítidos contornos conflituosos, pois ao mesmo tempo em que garante a sobrevivência, mesmo fragilizada e atrelada à tênue linha entre o viver e morrer, a condiciona à adesão e obediência ao irremediável plano terapêutico ancorado no procedimento dialítico.

A inevitabilidade do tratamento dialítico é assimilada, a priori, em meio a dificuldades de grandes proporções, ocasionando sofrimento físico e psíquico aos indivíduos. A mudança brusca no viver, o convívio diário com as limitações, o solitário enfrentamento da terapia como necessidade ininterrupta, além do iminente risco de morte, são condições que podem determinar múltiplos e devastadores impactos na qualidade de vida. Nesse sentido, destaca-se a relevância de o (a) enfermeiro (a) instrumentalizar-se profissionalmente, não apenas no domínio das tecnologias que envolvem o procedimento em si, mas na decisão de incluir no planejamento do cuidado de enfermagem, os aspectos relacionados às dimensões emocional e social, a fim de contemplar, sob a perspectiva holística, as necessidades dos usuários sob seus cuidados (Xavier, 2014).

Não obstante, Ribeiro et al. (2013) apontam que a terapia de hemodiálise, a despeito de sua indiscutível interferência na qualidade de vida dos usuários – no tocante às atividades cotidianas –, pode também ser compreendida como um potencializador, visto que muitos atrelam aspectos do tratamento à melhorias alcançadas em suas condições de vida e saúde.

Aponta-se, conforme evidenciado em alguns relatos, que a sensação de bem-estar em face ao tratamento, sustenta-se como estratégia de auxílio no enfrentamento das restrições e sentimentos negativos. Há de se considerar que a valorização da possibilidade de tratar a doença, associada à consciência do estabelecimento uma nova condição de saúde, tem o condão de propiciar um novo e aprazível olhar delimitador da qualidade de vida.

Ademais, apesar de todos os avanços tecnológicos na saúde e do fato da expectativa de vida ter aumentado, faz-se necessário que usuários e acompanhantes ressignifiquem a patologia e suas formas de tratamento, como a hemodiálise, a fim de melhorar efetivamente os aspectos no âmbito da qualidade de vida. Pois, conforme evidenciado no estudo, muitos usuários reconhecem a hemodiálise como uma terapia que, apesar de seu aspecto restritivo e limitante, representa um inestimável fator de sobrevivência e garantia de (relativo) bem-estar (Frazão et al., 2011).

Tem sido reforçada a importância do envolvimento dos profissionais de saúde e dos familiares no processo de adaptação e enfrentamento vivenciado pelo indivíduo com DRC. O objetivo é torná-lo agente do próprio cuidado, a partir de uma mudança na concepção deste agravo à saúde, e em prol do alcance de melhores condições de vida no convívio com a condição crônica. Assim, na tentativa de minimizar o impacto da doença renal e melhorar a adesão do usuário ao tratamento, faz-se mister um cuidado multirreferencial e humanizado (Ribeiro et al., 2018; Oliveira, 2015).

CONCLUSÃO

O estudo revelou uma predominância de indivíduos do sexo feminino, de etnia branca e com faixa etária acima de 50 anos. A baixa escolaridade – refletida pela maioria a partir da incompletude do ensino médio –, a renda familiar de até dois salários e a HAS como comorbidade, prevaleceram entre os sujeitos investigados.

Constatou-se um amplo e difuso impacto na vida cotidiana dos indivíduos com DRC, que dependem da diálise para sobreviver. Assim, observou-se que a doença, associada ao seu inexorável tratamento, coloca o usuário defronte a uma nova perspectiva de vida, a qual é entremeada, a priori, por alterações físicas e psicossocio comportamentais que determinam limitações e, ensejam uma diferente organização adaptativa no âmbito da convivência com um novo modo de viver.

Verificou-se ainda a presença de sentimentos ambíguos e conflitantes, considerando a controversa representatividade que a hemodiálise emana daqueles que dela dependem para prolongar da vida. Nesse ínterim, alerta-se para a necessidade de uma reformulação nas práticas de cuidado/abordagem ao cliente em terapia dialítica, com vistas a um atendimento integral, que considere o indivíduo como sujeito/protagonista do processo, e não apenas usuário de um serviço.

Espera-se que os resultados desta investigação auxiliem no planejamento das intervenções de enfermagem e no manejo das ações/abordagens em saúde, direcionadas aos usuários com DRC sob intervenção dialítica, considerando que a identificação prévia das demandas da referida população tem o condão de propiciar condições para um cuidado mais resolutivo e humanizado.

Finalmente, atenta-se para o fato de que, no momento do desfecho deste estudo, o Brasil enfrenta a Pandemia da COVID-19, atingindo, em cerca de 90 dias, a impressionante marca de 30 mil óbitos. Vivenciando uma curva diária de infectados em franca ascendência, o país defronta-se com um iminente colapso da rede de saúde, a qual, em algumas regiões, já opera no limite de sua capacidade de absorção. Nesse ínterim, os serviços de atenção primária – fundamentais nas estratégias de rastreamento, prevenção e controle de agravos crônicos como a DRC –, também estão sobrecarregados e precarizados em face de uma demanda eminente e, conseqüentemente, com dificuldades para exercer seu protagonismo na execução de políticas de prevenção e controle de doenças. Face ao exposto, a despeito do esforço para enfrentar e vencer o combate ao novo coronavírus, alerta-se para um momento desafiador onde faz-se mister dar seguimento, com efetividade e resolutividade, a política de prevenção, detecção e monitoramento de importantes comorbidades que podem desencadear a DRC, tais quais a hipertensão e diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida MIC, Cardoso MS, Garci CPC, Oliveira JRF, Gomes MLF (2013). Perfil dos pacientes renais crônicos de um hospital público da Bahia. *Revista Enfermagem Contemporânea*, 2(1): 157-168.
- Bardin L (2011). *Análise de Conteúdo*. São Paulo: Edições 70.
- Bastos MG, Kirsztajn GM (2011). Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 33(1): 93-108.
- Caregnato RCA, Mutti R (2006). Qualitative research: discourse analysis *versus* content analysis. *Texto & Contexto Enfermagem*, 15(4): 679-684.
- Castro M, Caiuby AVS, Draibe SA, Canziani MEF (2003). Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise avaliada através do instrumento genérico SF-36. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 49(3): 245-249.
- Cavalcanti MICDF, Silva PKA, Dantas ALM, Paiva MGMN, Araújo MGA, Lira ALBC (2015). Pacientes em hemodiálise com diagnóstico de enfermagem volume de líquidos excessivo: aspectos socioeconômicos e clínicos. *Cogitare Enfermagem*, 20(1): 160-168.
- Frazão CMFQ, Ramos VP, Lira ALBC (2011). Qualidade de vida de pacientes submetidos a hemodiálise. *Revista de Enfermagem UERJ*, 19(4): 577-582.

- Guimarães MSF, Lima MFG, Santos IMM (2014). Perfil do paciente que inicia hemodiálise de manutenção em hospital público em Salvador Bahia. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, 18(4): 622-627.
- Junior HMO, Formiga FFC, Alexandre CS (2014). Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes em hemodiálise em João Pessoa – PB. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(3): 367-374.
- Machado GRG, Pinhati FR (2014). Tratamento de diálise em pacientes com insuficiência renal crônica. *Cadernos UniFOA*, 26: 137-148.
- Mendonça AEO, Dantas JG, Andrade DA, Segato CT, Torres GV (2015). Perfil sociodemográfico e clínico de idosos submetidos à hemodiálise. *Cogitare Enfermagem*, 20(1): 60-66.
- Menezes TMO, Guimarães ELP, Machado SS, Santos DA (2012). Clinical and social profile of users with arterial hypertension. *Journal of Nursing UFPE on line*, 6(9): 2136-2144.
- Nunes MB, Santos EM, Leite MI, Costa AS, Guihem DB (2014). Perfil epidemiológico de pacientes renais crônicos em programa dialítico. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, 8(1): 69-76.
- Oliveira CS, Silva EC, Ferreira LW, Shalinski LM (2015). Perfil dos pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. *Revista Baiana de Enfermagem*, 29(1): 42-49.
- Oliveira VA, Schwartz E, Soares MC, Santos BP dos, Viegas AC, Lecce TM (2015). Limites e possibilidades cotidianas pós-adoecimento para mulheres com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Revista de Enfermagem UFPI*, 4(2): 76-83.
- Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, Van der Lande HJ, Spijker J, Huibers MJ, Schene AH (2016). The dutch measure for quantification of treatment resistance in depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *Journal of Affective Disorders*, 20(5): 365-371.
- Peixoto HM, Serrate RKR (2013). *Qualidade de Vida de Pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico*. Repositório UNICEUB, 16p.
- Peres LAB, Biela R, Herrmann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, Rohde NRS, Usocovich VSM (2010). Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 3(1): 51-56.
- Ribeiro CDS, Alencar CSM, Feitosa MCD, Mesquita MASB (2013). Percepção do portador de doença renal crônica sobre o tratamento hemodialítico. *Revista Interdisciplinar*, 6(3): 36-44.
- Ribeiro WA, Andrade A, Fassarella BPA, Santana PPC, Costa PAFS, Morais MC (2018). Nurse protagonist in health education for the self-care of patients with chronic renaissance diseases. *Revista Pró-UniverSUS*, 9(2): 60-65.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT (2017). Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica a 2016. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 39(3): 261-266.

- Soares FC, Aguiar IA, Carvalho NPF, Carvalho RF, Torres RA, Segheto W, Coelho FA, Oliveira MACA, Andrade FM, Costa JA (2017). Prevalence of arterial hypertension and diabetes mellitus in carriers of chronic kidney disease in treatment conservator of the ubaense nefrologia service. *Revista Científica Fagoc Saúde*, 2(2): 21-26.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia (2017). *Censo de Diálise SBN*. 28p.
- United States Renal Data System (2013). Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(1): 1-22.
- Xavier BLS (2014). Evidências da orientação de enfermagem para o autocuidado de clientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva: perspectiva estética/sociopoética. Tese (Doutorado em Enfermagem), UERJ. 215p.
- Xavier BLS, Santos I, Almeida RF, Clos AC, Santos MT (2014). Características individuais e clínicas de clientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva. *Revista de Enfermagem UERJ*, 22(3): 314-320.

Aspectos oncopatogênicos e incidências do câncer de pênis por HPV no estado do Maranhão, Brasil

Recebido em: 02/07/2020

Aceito em: 14/07/2020

 10.46420/9786599120879cap2

Derek Klinger Buás Pinto^{1*} 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo² 

Fabrizio Viana Sousa² 

Jonas Rodrigues Sanches³ 

Marina Cristine Silva Maranhão² 

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é hoje a nível mundial uma neoplasia considerada rara, principalmente em países desenvolvidos, chegando a atingir apenas 1 a cada 100.000 homens. Entretanto analisar países em desenvolvimento, a exemplo de países da América do Sul e África nota-se que este cenário muda, e observa-se que entre os carcinomas que acometem o sexo masculino, esta pode chegar até 10% dos casos, caracterizando-se assim como um problema de saúde pública (Chaves et al., 2018).

A maior incidência de câncer peniano é observada principalmente em homens maduros, na terceira idade, no entanto isto não significa que jovens não possam desenvolver esta neoplasia, ainda que estudos demonstrem uma incidência de apenas 22% dos casos deste tipo sejam em indivíduos abaixo dos 40 anos de idade (Coelho et al., 2018).

A carcinogênese envolve uma combinação de diversos fatores podendo ser endógenos ou exógenos além de socioeconômicos; Entre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta neoplasia destacam-se fatores genéticos, o tabagismo, fimose, maus hábitos de higiene, estilo de vida do indivíduo, vida sexual com diversos parceiros e desprotegida, contaminação pelo papiloma vírus humano (HPV) e condições socioeconômicas, tais fatores quando combinados aumentam as probabilidades da manifestação deste câncer (Guimaraes et al., 2017).

¹ São Luís, Maranhão, Brasil.

² Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil.

³ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: ddklg377@gmail.com

Existe uma relevante associação (cerca de 85% dos pacientes) entre câncer de pênis e presença de fimose, o que aponta diretamente à lesões pré-cancerígenas, além do fato de ser empecilho a uma limpeza adequada na região peniana outrossim, em países onde o hábito de fazer a circuncisão na criança após o nascimento, seja por motivos religiosos ou não, observa-se que a incidência deste carcinoma é baixa na idade adulta, isto deve-se ao fato da circuncisão combinada à higienização adequada do local são procedimentos preventivos bastante eficazes quando se trata desta neoplasia (Wind et al., 2019).

Um outro fator de risco largamente negligenciado é o HPV, que vem se mostrando um agente com alto potencial de indução ao desenvolvimento neoplásico nos locais em que este costuma afetar em ambos os gêneros. Embora o HPV contamine homens e mulheres, normalmente só se observa na população feminina o estímulo ao cuidado ante essa realidade, em contrapartida apenas aumenta o risco na população masculina uma vez que estes não são tão dados à prevenção quanto as mulheres (Silva, 2016).

Em relação aos métodos de prevenção para o desenvolvimento deste carcinoma, destacam-se medidas simples de higiene como a lavagem adequada do pênis, prática de relação sexual sempre protegida, tomar banho após as relações sexuais e quando necessário a cirurgia de fimose (Silva, 2018).

MATERIAL E MÉTODOS

Buscando entender a fisiopatologia do câncer peniano, fatores de risco associados ao surgimento desta neoplasia, possíveis formas de prevenção e a incidência deste no estado do Maranhão, realizou-se uma revisão de literatura encontrada nas bases de dados do *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e o site do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Afim de facilitar a pesquisa usou-se os seguintes descritores: papiloma vírus humano (HPV), neoplasia, carcinoma, peniano. O critério utilizado para inclusão ou exclusão de artigos foi o seguinte: artigos publicados entre os anos de 2012 e 2019 nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídos artigos que não se apresentaram na íntegra de forma gratuita. Após a busca analisou-se cada artigo e se o mesmo atendia às necessidades da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RELAÇÃO DO CÂNCER DE PÊNIS COM O HPV

Ainda que a carcinogênese desta neoplasia seja considerada multifatorial, a relação do HPV tem sido observada clínica e experimentalmente, envolvendo o genoma do vírus e células penianas cancerosas (Amâncio, 2014). A presença do DNA viral do HPV demonstra relação relevante com a

neoplasia de células escamosas que apresentam mutações basalóides, além de desenvolver maior agressividade do cancro em região balânica (Dias et al., 2013).

PAPILOMA VÍRUS HUMANO E SUAS CARACTERÍSTICAS

As cepas pertencentes à família *Papillomaviridae*, também denominadas de Papilomavírus Humanos (HPV) consistem numa variedade que ultrapassa 150 vírus linearmente numerados, sendo resultantes de um processo clonal derivados cito/histologicamente, neoplásicos ou não advindos de sítios anatômicos diversos (Wind et al., 2019).

A estrutura viral é formada a partir de um capsídeo não envelopado medindo cerca de 50nm de diâmetro, envolvendo uma fita dupla e circular de DNA composto por uma média de oito mil pares de bases. Seu genoma é dividido em três porções sendo elas: A região regulatória, sem capacidade codificadora, composta por 400 a 1000 pares de bases denominada *Long Control Region (LCR)* ou *Upper Regulatory Region (URR)*, localizada entre os genes L1 e E6. Nesta posição situam-se os elementos promotores, responsáveis pela replicação viral e zonas de ligação de fatores transcritivos (De Sá, 2013). Já a região precoce E (*Early*) é formada a partir dos ORF E1 a E7 (excetuando o E3), tendo estes relação com: a replicação viral, controle da transcrito além da oncogênese. Em se tratando dos ORFs E1, E2, L1 e L2 apresentam-se constantes nos mais diversos componentes da família. Há ainda uma terceira região identificada como tardia L (*Late*) codificadora das proteínas L1 e L2 presentes no capsídeo viral. Tal proteína possui uma gama de funções não completamente expressas na superfície do virion, dentre elas estabilização capsidial, transporte nuclear de genoma, escape por via endossoma de virions (Afonso, 2016).

Uma discriminação mais detalhada do vírus tornou-se inviável graças à próxima associação entre infecção viral e particularização das células epiteliais, dessa forma impossibilitando o cultivo do vírus seja em cultura de celular ou algum sistema habitual de cultivo viral. Assim, os HPV são distribuídos por genótipos ao invés de sorotipos, apoiado na homologia de DNA (De Villiers, 2013).

METABOLISMO VIRAL

É válido destacar o fato de que os as diferentes cepas virais desenvolvem diferentes patologias e distintas preferências por sítios de infecção, a exemplo do HPV-6 e HPV-11, estes são similares, pertencentes a um único grupamento de espécies (Alphapapillomavirus 10) contudo, ainda que desenvolvam papilomas aparentemente semelhantes, o HPV-6 apresenta inclinação por sítios genitais, já o HPV-11 destaca-se em sítios orais (Porta, 2016). O ciclo de vida do papilloma vírus humano relaciona-se expressamente ao processo de diferenciação celular da célula hospedeira. O HPV necessita alcançar as células da camada basal, já que nesta região há ausência de replicação viral, de forma que o

vírus simplesmente mantém seu genoma a partir da amplificação de reduzido número de cópias (Santana, 2017).

PROCESSO INFECCIOSO

O processo infeccioso por HPV é discriminado por: Latente, caracterizado pela possibilidade de ser diagnosticada através de técnicas da biologia molecular; Subclínica sendo este um processo onde não existem sintomas clínicos, entretanto existem modificações sutis que podem ter diagnóstico através de peniscopia, colpocitologia, colposcopia e/ou biópsia; Clínica, este sendo distinto devido a presença de lesões evidentes ao exame clínico (Tristão et al., 2012).

A transmissão do HPV dá-se através de contato seja direto ou indireto com o indivíduo lesionado. Alterações na barreira epitelial derivadas de traumatismos, pequenas agressões ou macerações provocam perda de solução de continuidade na pele, possibilitando a infecção viral. Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses (Leto et al., 2011). O que possibilita a penetração viral no interior das células basais, são as estruturas proteicas L1 e L2, estas necessitam construir uma ligação a partir de glicosaminoglicanos localizados na membrana plasmática, seguido a microlesão, outrossim a invasão do vírus na célula hospedeira possui seu começo na proteína L1, esta responsável por interagir inicialmente com a superfície celular, devido ao fato de possuir estruturas fundamentais na convergência primária das partículas virais com o receptor de superfície denominado sulfato de heparina, o que revela a função essencial no processo infeccioso do capsídeo viral (Fernades et al., 2013).

Modificações morfológicas na estrutura viral possibilitam a penetração celular sendo assim regulada através da integrina $\alpha 6$ celular atuando na função de um receptor adjuvante para o vírus. Outrossim ligados à membrana celular, a transposição viral na célula possui relação com a internalização por via de endocitose, tal processo no que se refere ao HPV acontece lentamente no decorrer de horas dessincronizadamente, havendo alteração temporal de acordo com a espécie de HPV (Rocha et al., 2016).

Seguida a interiorização do vírus, o seu genoma se estabelece no interior celular epissomalmente possuindo reduzidas cópias, local ausente da integração ao genoma da célula hospedeira assim sendo, a replicação do DNA viral acontece conjuntamente ao DNA hospedeiro. Nesta etapa existem ínfimos níveis de expressão genética, apenas o necessário para manter o genoma viral. Para haver a expressão genética viral equilibrada ela dependente da diferenciação das células infectadas pelo HPV; No processo de produção das partículas virais ocorre a amplificação do genoma do HPV, de forma que nas camadas basais a expressão dos genes E1a E7(excetando E3) participa na manutenção do genoma viral e

indução da proliferação celular, multiplicando o quantitativo de células infectadas com o HPV (Stone, 2016).

Por fim, L1 e L2 são responsáveis pela codificação das proteínas capsídeais, a estruturação dos vírios e o envelopamento do DNA acontecendo na camada superficial, a formação e a liberação das partículas virais completas são realizadas na superfície do epitélio livres de lise das células hospedeiras, caracterizando o ciclo produtivo da infecção (Chaves, 2012). A manifestação neoplásica relaciona-se à perda do controle do ciclo produtivo viral, acontecimento identificado em infecções persistentes pelos HPVs de alto risco, os quais pendem a integrar o seu genoma ao da célula hospedeira e onde há uma incapacidade do vírus em perpetuar o seu ciclo de vida: Em tal contexto a produção de novas partículas virais é inexistente (Santana, 2017).

ONCOPATOGENESE

Quando as lesões provenientes do HPV possuem natureza maligna (neoplásica) o genoma viral integra-se aos cromossomos celulares do hospedeiro, tal integração possui caráter fundamental no desenvolvimento de diversos cânceres a exemplo dos genitais e cervicais (De Lima Rocha, 2013). Em meio ao processo de assimilação gênica, o genoma do vírus corre o risco de perder os genes E4 e E2 responsáveis pela administração da transcrição de todos os outros genes, conseqüentemente à atividade prejudicada do E2 há um crescimento da expressão de E6 e E7, já que E2 possui a atividade de reduzir tais concentrações, assim o processo transcricional deste genes oncológicos são controlado pelos p97, que semelhantemente é reduzido pelo gene viral. As proteínas E6 e E7 são as principais responsáveis por desenvolver carcinomas derivados do HPV através da interação desta com outras proteínas com função de regular o ciclo celular derivadas de genes supressores tumorais; A E6 cabalmente inibe a proteína P53 a partir de proteólise moderada por ubiquitina comprometendo a integridade do DNA danificando e causando alterações genéticas cumulativas (Silva, 2016).

A proteína denominada p53 possui atividade redutora do crescimento celular, relacionada ao gerenciamento do ciclo celular, síntese do DNA, diferenciação celular e apoptose. Já a E6, a partir do complexo E6-E6AP, induz a degradação da P53. Os HPVs denominados como baixo risco muitas vezes associam-se a E6AP, contudo tal associação não resulta na degradação da P53, levantando a hipótese de que outros fatores celulares podem ser alvo deste complexo; A infecção pelo HPV permanece durante muito tempo, e a revogação da função da p53 possibilita o acúmulo de mutações que em meios fisiológicos teriam sido reparadas (Kavati, 2012).

TUMORES

A neoplasia de células escamosas penianas comumente começa na glândula ou na superfície interna do prepúcio. A morfologia de referência inclui os subtipos: papilar, plano e verrucoso. Lesões papilares ferem-se aquelas semelhantes a uma massa em forma de couve flor. Já lesões planas demonstram regiões de espessamento epitelial possuidoras de uma coloração acinzentada. O subtipo verrucoso tal qual o próprio nome possui aparência próxima de uma verruga outrossim ao condiloma acuminado, no entanto diferente deste último aonde a membrana basal permanece inalterada e livres de invasão, no subtipo verrucoso ocasionalmente sofre invasão dos tecidos subjacentes (Cunha, 2014).

INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE PÊNIS POR HPV

Considerando que a detecção da presença do HPV implica em sua responsabilidade no processo carcinogênico, pesquisas apontam 47% dos carcinomas do pênis ao HPV (Caixeta; Borges, 2012).

CENÁRIO MUNDIAL

Em proporção mundial uma média de 0,1% dos tumores em pacientes homens estão relacionados com o câncer peniano advindo de infecção por HPV. Entre os casos de câncer de pênis, o HPV possui prevalência média global de aproximadamente 46,9%. Destaca-se a contribuição dos: 51% do Brasil, 63% do Japão e 42 a 55% dos EUA. No meio dos subtipos de HPV com maior constância de detecção, destacam-se os HPV16 e 18 com uma prevalência respectiva de 60,2% e 13,4% (Wattleworth, 2012; Lucchese, 2014). Este pode ser considerado um neoplasma atípico em países desenvolvidos, outrossim constantes nos países subdesenvolvidos, regiões nas quais o desenvolvimento socioeconômico encontra-se decadente, a exemplo da Índia que demonstra consideráveis índices desta neoplasia, registrando 3,32 casos para 100.000 habitantes, se comparado aos Estados Unidos aonde a incidência alterna entre 0,3 e 1,8/100.000 habitantes (Aita, 2014).

Semelhantemente quando comparados, no continente europeu, o câncer de pênis revela-se como uma neoplasia rara, com incidência de 0,7/100.000 habitantes, já nas regiões da América do Sul, Ásia e África, representam um quantitativo de 10% das doenças malignas que acometem os homens (Carvalho et al, 2011). A prevalência de HPV nos cancros penianos alterna entre 29% a 82% conforme a distribuição na tipagem histopatológica, na parcela populacional estudada e na região genital amostrada. Estudos declaram a existência de HPV na totalidade dos carcinomas *in situ*, sendo 47,4% de carcinoma basalóide e 35% de carcinoma escamoso convencional (Caixeta; Borges, 2012).

CENÁRIO NACIONAL

Na população brasileira a neoplasia peniana consiste 2,1% de todas as neoplasias nos homens e afeta principalmente os habitantes das regiões Norte e Nordeste (Brolezi, 2014). Os índices deste neoplasma alcançam por volta de 5,7% na região Nordeste, 5,3% na região Norte, 3,8% na região Centro-Oeste, 1,4% na região Sudeste e 1,2% na região Sul, chegando a ultrapassar o quantitativo de casos de cânceres de próstata e bexiga quando chegou em seus ápices de prevalência (Sousa; Dourado, 2015).

É válido ressaltar o que apontam inúmeros estudos de perfil epidemiológicos, uma íntima correlação entre o câncer de colo uterino e o câncer peniano. Mulheres cujos parceiros desenvolvem câncer de pênis correm risco 2,8 a 3,2 vezes maior de desenvolver o câncer de colo uterino. Tais resultados demonstram o HPV como agente etiológico do carcinoma de cérvix uterina, tornando provável a associação entre o HPV e o câncer de pênis (Costa et al., 2013).

CENÁRIO REGIONAL

Em estudo realizado na cidade de São Luís – Maranhão Bonfim, 2017, constatou que o coeficiente de mortalidade por câncer de pênis cresceu ao decorrer dos anos de 2010 a 2014, sendo que em 2014 o maior coeficiente estimado foi de 8,84 óbitos por 1 milhão de homens, correspondendo a 30 óbitos, aumento explícito quando comparado ao ano de 2010, onde o coeficiente era 5,51 óbitos por 1 milhão de homens. Em pesquisa de caráter prospectivo não publicada (composta por 57 casos de neoplasia peniana no Maranhão) demonstrou um valor de infecção pelo HPV de mais de 75% (Costa et al., 2013).

Nos anos de 2006 e 2007, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), realizou uma pesquisa de caráter epidemiológico, identificando um número de 283 novos casos de câncer de pênis no Brasil aonde destes, 53,02% ocorreram no Norte e no Nordeste, destacando-se o estado do Maranhão; em seguida o lugar de maior destaque foi a região Sudeste, com 45,54%. Em geral, os pacientes (78%) possuíam mais de 46 anos, e 7,41% menos de 35 anos (Lindoso et al., 2019).

FATORES RELACIONADOS

Dentre os mais comuns fatores associados à este carcinoma estão homens entre a quinta e a sexta década de vida, homens que portadores de fimose ou excesso de prepúcio, de baixo nível socioeconômico e falta de higiene pessoal tem os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de câncer de pênis (Correia et al., 2018). Segundo Fonseca AG. et al, aonde os casos concentram-se nas zonas rurais, em homens entre os 40 e 60 anos (havendo também relevante número, porém não tão frequentes entre as faixas etárias de 20 a 25), com ocupações principalmente de lavrador,

agricultor, pescador e envolvidos em construção civil, com baixa formação educacional, pouca escolaridade e menores condições socioeconômicas. Fatos estes semelhantes em estudos de outros estados, como Bahia (Barbosa et al. 2015) e Maranhão (Lisbôa, 2019). A prevalência deste carcinoma está diretamente ligada a inúmeros fatores socioeconômicos e culturais dos habitantes típicos rurais, além de hábitos em comum, como higiene pessoal inadequada, prática de zoofilia, relação sexual desprevenida e resistência ao acompanhamento médico.

Segundo Oliveira (2007) o homem possui um papel fundamental na questão da disseminação do HPV para suas parceiras, uma vez que este em sua maioria é mais comum de ser transmitido do homem para mulher, em grande parte dos casos a mulher é contaminada e só descobre quando desenvolve câncer de colo uterino, apesar dos esforços em questões educacionais para a conscientização tanto de homens quanto aos cuidados como das mulheres para a realização do exame citológico, ainda existe muita resistência de ambos grupos tanto em relação a cuidados como da realização do exame.

CONCLUSÃO

A partir do demonstrado, constata-se que o maranhão possui a maior incidência de câncer de pênis do mundo, isto considerando os dados obtidos para realização desta pesquisa, consta-se também a ligação direta entre o surgimento desta neoplasia e o HPV, a associação a fatores tais como fimose e falta de higiene pessoal adequada. Uma outra questão é a classe das pessoas que me sua maioria são lavradores que tem dificuldade de acesso a informações bem como a trameto adequado. Portanto faz-se necessário que sejam implementadas medidas para a realização do diagnóstico precoce para que o paciente possa ter o melhor prognóstico possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afonso LA (2016). Avaliação de fatores virológicos e epigenéticos de lesões do trato genital masculino: detecção de Papilomavírus humanos, Vírus Epstein-Barr e do metiloma do gene pINK4a. Dissertação de Doutorado. Universidade Federal Fluminense, RJ. 123p.
- Aita GA (2014). Características clinicopatológicas e fatores prognósticos em portadores de câncer de pênis com linfonodos negativos submetidos ou não a linfadenectomia inguinal. São Paulo: Coleção Sus (Brasil), 114p.
- Amâncio AMTS (2014). O papel dos receptores de fator de crescimento epidérmic EGFR e HER2 e da topoisomerase II α no carcinoma peniano. Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente. São Paulo, 2014. 99p.

- Barbosa IR (2015). Mortalidade por câncer no Brasil: tendências temporais e previsões para o ano de 2030. *Medicine*, 94(16).
- Bonfim SBA (2017). situação da mortalidade por câncer de pênis no estado do Maranhão. Monografia (graduação) – Universidade Federal do Maranhão. São Luis. 45p.
- Brolezi EAM, Gustavo O, Martinez LCB (2014). As principais causas de adoecimento e morte em homens no Brasil. *Unifia revista eletrônica saúde foco*, 2014.
- Buosi L, Oliveira LFC (2007). A abordagem do parceiro de mulheres diagnosticadas com HPV. Monografia (especialização)–Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília. 33p.
- Caixeta MCS, Borges S (2012). Epidemiologia dos tipos de HPV em exames de genotipagem, citologias cervicais e biópsias penianas: análise de banco de dados de um laboratório clínico do distrito federal. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, Brasília. 126p.
- Carvalho JJM, Moreira RDJ, Vedovato BC, Silva DB, Carvalho JZM, Trevizol AP, Simabukuro AM (2011). Câncer de pênis em jovem de 23 anos associado a infecção por HPV 62 – relato de caso. *J bras doenças sex trans*, 23(1): 44-47.
- Chaves AAM (2012). Clonagem, expressão, purificação e caracterização das proteínas do capsídeo viral do papilomavírus humano (HPV). Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo 138p.
- Chaves JN (2018). Avaliação do conhecimento dos homens sobre o câncer de pênis. *Revista augustus*, 22(43): 182-189.
- Coelho RWP (2018). Penile cancer in Maranhão, northeast Brazil: the highest incidence globally?. *Bmc urology*, 18(1): 50.
- Correia AS (2018). Câncer de pênis: resultados de uma campanha de prevenção. *Revista portal: saúde e sociedade*, 3(1): 628-638.
- Costa S, Rodrigues R, Barbosa L, Silva JO, Brandão JOC, Medeiros CQS (2013). Câncer de pênis: epidemiologia e estratégias de prevenção. *Caderno de graduação-ciências biológicas e da saúde-facipe*. 1(2): 23- 33.
- Cunha TSBM (2014). A relação do HPV com o carcinoma do pênis e a possibilidade da utilização preventiva da vacina do HPV. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra, Coimbra. 44p.
- Dias JMG (2013). Prevalência de lesões epiteliais penianas e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em parceiros de mulheres com lesões epiteliais cervicais. Tese de doutorado. Universidade Federal de Sergipe. Aracaju. 176p.
- Fernandes JV (2013). *Biology and natural history of human papillomavirus infection*. *Open access journal of ophthalmology, troy, mi*, 5: 1-12.

- Fonseca AG, Pinto JASA, Marques MC, Drosdoski FS, Fonseca Neto LOR (2010). Estudo epidemiológico do câncer de pênis no Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, 1(2): 85-90.
- Kavati EA (2012). Interação de oncoproteínas virais e6 e e7 de HPV16/18 com alvos celulares potenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 50p.
- Leto MGP (2012). Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. Anais brasileiros de dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(2), 306-317.
- Lima R M G (2013). Análise da carga viral e do estado físico do DNA-HPV 16 em amostras penianas. Dissertação de mestrado. Universidade federal de minas gerais, Minas gerais. 143p.
- Lindoso GS, Santos S (2019). Epidemiologia e estratégias de prevenção do câncer de pênis no estado do maranhão. *Revista de investigação biomédica*, 10(3): 237-242.
- Lisbôa LLC (2019). Mortalidade por câncer de pênis: análise de tendência nos estados brasileiros. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Maranhão. São luis. 136 p.
- Lucchese L (2014). Infecção causada pelo papilomavírus humano e sua influência na qualidade seminal e no estresse oxidativo. Dissertação de mestrado. Universidade de Caxias do sul. Caxias do sul. 108p.
- Porta J (2016). Modelos de sistemas de doenças associadas ao vírus do papiloma humano. *The journal of pathology*, 238(2): 166-179.
- Rocha BG (2016). Desenvolvimento de metodologias para identificação molecular do HPV. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Carlos, São carlos. 105p.
- Sá FMP (2013). Estudo epidemiológico da ocorrência de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e do conhecimento geral sobre o vírus em mulheres residentes em rondônia, brasil. Tese de Doutorado. Universidade federal do Pará, Belém. 90p.
- Sant'ana TA (2017). Atividade mucosotrópica do papilomavírus humano (HPV) no processo carcinogênico em diferentes sítios de infecção. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São paulo. 153p.
- Silva AJD (2016). Produção de antígenos imunizantes em sistema de expressão procarioto para o desenvolvimento de estratégias profilático-terapêutica contra o papilomavírus humano. Dissertação de mestrado. Universidade federal de pernambuco. Recife. 90 p.
- Souza VC, Dourado SMM (2015). Câncer de pênis no brasil: um problema de saúde pública. *Revista de oncologia clínica*. 11(40).

- Stone SC (2016). Papel do metabolismo de tumores associados ao papilomavírus humano na modulação do fenótipo de macrófagos humanos. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 94p.
- Tristão W (2012). Epidemiological study of HPV in oral mucosa through pcr. *Brazilian journal otorhinolaryngol*, 78(4): 66-70.
- Villiers EM (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 445: 2- 10.
- Wattleworth R (2012). Human papillomavirus infection and the links to penile and cervical cancer. *J am osteopath assoc*. 111: s3–s10.
- Wind MM (2019). Câncer de pênis: aspectos epidemiológicos, psicológicos e fatores de risco/penile cancer: epidemiological, psychological and risk factors. *Brazilian journal of development*, 5(9): 14613-14623.

Imunopatologia da insulinoaterapia: desafios no tratamento e progressos através de imunoterapias alternativas

Recebido em: 02/07/2020

Aceito em: 17/07/2020

 10.46420/9786599120879cap3

Derek Klinger Buás Pinto^{1*} 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo² 

Fabricio Viana Sousa² 

Jonas Rodrigues Sanches³ 

Marina Cristine Silva Maranhão² 

INTRODUÇÃO

A insulinoaterapia consiste em uma das principais farmacoterapias no tratamento da diabetes mellitus, importante e recorrente síndrome endócrino metabólico que envolve hiperglicemia e variação no metabolismo de macronutrientes do organismo por falha na secreção e/ou efeito do hormônio insulina, contudo associado a ela estão inúmeros problemas relacionados como lipodistrofia, resistência, hipersensibilidade insulínica (Klein, 2015). O diabetes mellitus (DM) tipo 1 é uma doença insulinopênica que teve sua caracterização iniciada na década de 1950 pela observação de que os pâncreas de jovens com menos de 20 anos que possuíam a doença tinham de 40% a 50% menos insulina do que os dos indivíduos normais (Almeida, 2013).

Em 1974, foram caracterizados os anticorpos anti ilhotas pancreáticas. Compreender os principais problemas relacionados à insulinoaterapia é fundamental para tratar uma síndrome tal como a DM, utilizando-se das terapias disponíveis como a terapia insulínica corretamente aplicada e orientada por uma equipe multiprofissional treinada e ciente de como resolver as possíveis complicações a ela relacionadas, enfatizando a importância do profissional farmacêutico no decorrer de todo esse processo e também no desenvolvimento de alternativas promissoras na substituição ou complementação do tratamento via administração de insulina, como as imunoterapias promissoras que visam restaurar o

¹ São Luís, Maranhão, Brasil.

² Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil.

³ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: ddklg377@gmail.com

metabolismo natural do indivíduo através de estímulos imunológicos assim evitando a maioria dos problemas relacionados ao uso da aplicação de insulina exógena. No intuito de aprimorar o tratamento insulínico a ponto de promover uma vida com maior saúde e qualidade ao paciente fez-se o questionamento: Como reconhecer e evitar os inúmeros problemas relacionados à insulinoterapia no tratamento da diabetes, e a partir disso desenvolver terapias mais efetivas? A fim de responder à questão central desta pesquisa, deliberou-se como objetivo geral reconhecer e discutir os principais problemas que ocorrem durante a insulinoterapia e as possíveis imunoterapias alternativas, de forma que secundariamente se consiga abordar a fisiopatologia do diabetes, descrever os principais distúrbios imunes mediados pela produção de anticorpos anti-insulínicos enfatizando a importância do farmacêutico na prevenção de complicações da insulinoterapia e otimização terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, onde foram utilizadas pesquisas de livros, artigos científicos e protocolos clínicos publicados entre os anos de 2005 e 2019, indexados em bases de dados como Pubmed e SciELO, nos idiomas português, inglês e espanhol, com os seguintes descritores: imunopatologia, insulinoterapia, diabetes mellitus e imunoterapias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DIABETES

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de transtorno do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, motivada pela ausência de secreção do hormônio insulina ou por redução/perda da sensibilidade dos tecidos à mesma. Um aspecto característico desta doença consiste na resposta secretora defeituosa ou deficiente de insulina, que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos (glicose), com conseqüente hiperglicemia (Rodrigues, Canani, Gross, 2010). Em 1500 antes de Cristo, médicos egípcios descreveram casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte, *Aretaeus*, médico que viveu na Grécia entre os anos 80 d.C. e 138 d.C., criou o termo para fazer referência ao gosto adocicado da urina desses pacientes (Ramirez, 2017).

Através de estudos epidemiológicos brasileiros nota-se que nas últimas três décadas ocorreu uma oscilação de 2% a 13% de pessoas com DM. Na década de 80, a primazia de Diabetes na população brasileira era de cerca de 2%; já na década de 90 do século passado verificou-se um predomínio maior, variando entre 7% e 13% (Cesse et al., 2009). Vê-se que tais índices são significativamente superiores aos da Pesquisa de Saúde Mundial, realizada em 2003, que observou um percentual de pessoas com Diabetes de 6,2%. Um estudo baseado em inquérito de morbidade auto referida, realizado em 2006, revelou uma prevalência de Diabetes em 5,3% (Schmidt, 2009).

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 1998/2003/2008, sobre a prevalência do Diabetes no Brasil trouxe à tona uma elevação de 2,9% em 1998 para 4,3% em 2008, foram pesquisadas no ano de 1998 - 217.709, no ano de 2003 - 254.870 e no de 2008 - 271.677 pessoas com 18 anos ou mais de idade (Freitas, Garcia, 2012). O diabetes está relacionado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro vasculares, da mesma forma que de neuropatias. Pode resultar em cegueiras, insuficiência renal e amputações de membros, originando gastos excessivos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (Rossaneis, 2015).

CLASSIFICAÇÕES DA DIABETES

A DM pode ser classificada de várias formas de acordo com suas causas, em decorrência de publicação oficial da *American Diabetes Association* (ADA) de 1997, além da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019 o Sistema Internacional e Nacional de Categorização da DM foi rearranjado nas seguintes categorias: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), Diabetes Gestacional, outros tipos de DM que incluem: Defeitos genéticos na função da célula β , Defeitos genéticos na ação da insulina, Doenças do pâncreas exócrino, Endocrinopatias, Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos, Formas incomuns de DM autoimune, e a mais recente Diabetes não classificada. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, advinda de niismo das células β pancreáticas, gerando míngua completa na produção de insulina (Chiang et al., 2014). Pode apresentar-se de duas formas, a depender da presença ou da ausência laboratorial de auto anticorpos circulantes, respectivamente (Oliveira; Junior; Vencio, 2017).

A DM tipo I é a mais recorrente, principalmente na forma tipificada pela presença dos marcadores autoimunes sendo os que se destacam: anticorpo anti-ilhota (ICA), autoanticorpos anti-insulina (IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosinafosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8) (Ada, 2017). É comum que tais imunomarcadores precederem a hiperglicemia e outros sintomas de meses até anos, além de sua quantidade estar diretamente relacionada ao desenvolvimento da síndrome (Insel et al., 2015). DM tipo 1 pode apresentar-se também quando os autoanticorpos não são detectáveis (Witt et al., 2011). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM, possui etiologia complexa e multifatorial, cingindo componentes genético e ambiental (Rodrigues et al., 2012).

A progressão e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem em conjunto com hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulínica, incremento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, expansão da reabsorção glicólica renal e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina

pela célula β pancreática. (De Fronzo, 2009). Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença. Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica (Coelho, Burini, 2009).

Diabetes mellitus gestacional (DMG) : A gestação por si só é uma condição diabetogênica, pois a placenta sintetiza hormônios hiperglicemiantes e enzimas insulinodegradantes, derivando um aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à mesma, podendo evoluir com disfunção das células β .¹⁴ Trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, iniciada durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM. O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo usualmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação. Podendo ser transitório ou persistir após o parto, tipificando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM2. (SBD, 2011).

Outras formas de DM: Inclusos nesta classe estão todas as outras variantes de DM clinicamente multifárias, de acordo com a origem da desordem glicídica, dentre elas: Defeitos genéticos na função da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, endocrinopatias, formas incomuns de DM autoimune, doenças do pâncreas exócrino, infecções, outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (Lyra et al., 2016).

Diabetes não-classificada: Usado para descrever diabetes que não se enquadram claramente em outras categorias. Esta categoria deve ser usada temporariamente quando não há uma categoria clara de diagnóstico (SBD, 2019).

PRINCIPAIS FORMAS DE TRATAMENTO

TERAPIAS NÃO MEDICAMENTOSAS

A terapia não medicamentosa do DM consiste principalmente em reeducação alimentar e prática de exercícios físicos regulares no intuito de controlar os níveis de glicose circulante o máximo possível, reduzir os fatores de risco como sobrepeso, hipertensão, desordem lipídica e semelhantes, contudo mais enfaticamente nos casos de DM tipo II pode-se associar um dos agentes antidiabéticos orais (Teixeira, 2015).

Existem ainda dentre as terapias não medicamentosas no tratamento de DM as práticas descritas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), algumas dessas práticas integrativas e Complementares (PIC) em pacientes diabéticos (tanto DM I quanto DM II) incluem métodos que se conformam baseados em antigas tradições que vão desde a dieta, estilo de vida e inúmeras outras terapias, a exemplo da terapia magnética, cura pela fé, exercícios mente-corpo, terapia do riso, massagem e musicoterapia como PIC (Machado, 2014).

TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

A escolha do medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula β , múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM. Tais medicamentos estão relacionados em quatro categorias: os que estimulam a secreção de insulina (hipoglicemiantes); os que não estimulam (anti-hiperglicemiantes); os que aumentam a secreção de insulina porém de maneira dependente da glicose, promovendo o efeito adicional da supressão do glucagon; os que promovem glicosúria (independente da secreção de insulina) (SBD, 2011).

No DM I há a insuficiência de insulina, logo o seu tratamento se caracteriza pela reposição hormonal externa fazendo uso dos esquemas protocolados no intuito de de atingir alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais. (Rewers et al., 2014). De acordo com sua farmacocinética categoriza-se as insulinas mais comuns como: Insulinas Tradicionais (Regular, NPH, Insulina-Zinco) e Análogos de Insulina (Lispro, Aspart, Glulisina, Largina e Levemir). As insulinas tradicionais como a Insulina Regular (ex: Actrapid[®], Humulin Regular[®], InsumanRapid[®]) e a Insulina NPH (ex: Insulatard[®], Humulin NPH[®]; Insuman Basal[®]) possuem eficácia limitada. A NPH, se utilizada como insulina basal tem a desvantagem de ser muito rápida, com um pico de ação significativo às 3-4 horas da sua administração responsabilizando-se por hipoglicemias; apresenta ainda uma semivida curta o que imbui geralmente à administração de 2 ou mais injeções diárias demonstrando grande variabilidade de absorção e ação. A Insulina Regular quando utilizada como bólus evidencia um início de ação excessivamente lento o que determina sua administração 30 minutos antes da refeição, um pico tardio e uma semivida longa, podendo por esta razão causar frequentemente hipoglicemias entre as refeições (Craστο et al., 2009).

Toda a terapia medicamentosa possui a probabilidade de reduzir em demasiado a concentração sérica de glicose, levando a hipoglicemia, que também pode ocorrer quando o indivíduo diabético não se alimenta o suficiente ou nas horas certas ou quando ela exercita-se vigorosamente sem se alimentar. No referido caso o primeiro órgão a ser afetado é o cérebro. Para protegê-lo, o organismo imediatamente enceta-se a produzir glicose a partir das reservas de glicogênio hepáticas causando a liberação de epinefrina (adrenalina), a qual tende a provocar fome, ansiedade, aumento do estado de alerta e tremores. A exiguidade de glicose no sangue que irriga o cérebro tende a ocasionar cefaléia. A hipoglicemia precisa ser tratada celeremente, pois pode tornar-se grave em minutos, acarretando uma confusão mental progressiva, coma e, raramente, lesão cerebral permanente. Ao primeiro sinal de hipoglicemia, o indivíduo deve consumir algum tipo de açúcar (Gottschal, 2009).

Na terapêutica insulínica, além dos óbices encontrados para o manejo do instrumental, é frequente o portador de diabetes apresentar complicações e reações locais e cutâneas, tais como lipodistrofia insulínica, lipo-hipertrofia, nódulos endurecidos, entre outras (Garcês, 2018).

FISIOPATOLOGIA DA DIABETES TIPO I

O DM do tipo I é classificada como doença autoimune específica originada a partir da destruição seletiva das células betapancreáticas (responsáveis pela síntese do hormônio insulina), pela infiltração contínua de células inflamatórias aonde destacam-se os linfócitos T auto reativos que ao atingirem cerca de 80% de destruição das células beta, iniciam as manifestações clínicas características da síndrome (Liu; Eisenbarth, 2006). Ainda que a etiologia do DM1 seja amplamente estudada, os mecanismos específicos envolvidos na iniciação, progressão e destruição autoimune das células beta permanecem não integralmente evidenciados. Múltiplos elementos estão relacionados, dentre os quais fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Dandona et al., 2017). Fortalecendo esse aspecto, estudos epidemiológicos realizados entre gêmeos monozigóticos demonstraram concordância para a doença em cerca de 50% dos casos, dando a entender que, além de fatores genéticos, os ambientais e os imunológicos também estão presentes (Onengut; Concannon, 2005).

FATORES AMBIENTAIS

Agentes ambientais tais quais as infecções virais, principalmente pelos enterovírus, em especial pelo Coxsackie B, estão relacionados com o processo autoimune de lesão das células beta. Estudos elaborados no intuito da detecção do RNA viral em sangue periférico de pacientes diabéticos, recém diagnosticados, mostram que de 42 a 64% desses pacientes possuem o genoma viral para Coxsackie B4 ou B3 (Fernandes et al, 2005). Apesar do mecanismo de lesão tecidual não estar satisfatoriamente esclarecido, a função do mimetismo molecular tem sido proposto. A hipótese fundamenta-se em evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais da associação entre a presença do agente infeccioso com o surgimento da doença e, ainda, com a reação cruzada entre antígenos próprios e os determinantes antigênicos microbianos. Um possível mecanismo de destruição tecidual é a geração de linfócitos T citotóxicos (CTL) auto reativos e de auto anticorpos que reconhecem, de maneira cruzada, os determinantes próprios sobre as células-alvo; Exemplo de mais um mecanismo capaz de induzir a resposta autoimune é a própria infecção viral local, ocasionando destruição direta das células das ilhotas e consecutiva liberação de auto antígenos, capazes de estimular linfócitos T auto reativos. Esse mecanismo elucidada a intensa associação da infecção pelo vírus Coxsackie B4 com o desenvolvimento do DM1 em humanos. Além de infecções pelos enterovírus, outros vírus também têm sido associados ao surgimento do DM1, como o da rubéola, o da parotidite e o citomegalovírus (Wastowski et al., 2009).

FATORES IMUNOLÓGICOS

Existem relatos de inúmeros maquinários imunológicos (celulares e humorais) envolvidos no processo patogênico do DM tipo I. Dentro da classificação dos mecanismos celulares destacam-se as participações de várias células constituintes do sistema imune, como os linfócitos T ($CD4^+$ e $CD8^+$), os linfócitos B e as células apresentadoras de antígenos (APC) como macrófagos e células dendríticas. Dentre os mecanismos humorais a atividade de auto anticorpos, específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas, e as citocinas pró inflamatórias mostram-se como as mais relevantes, além das moléculas de histocompatibilidade (HLA) e as moléculas co-estimulatórias que também participam na patogenia do DM1 (Fernandes et al., 2005).

MECANISMOS CELULARES

A atividade autoimune que conduz à DM1, pode ser entendida como uma falha no desenvolvimento e/ou manutenção da tolerância aos auto antígenos, expressos nas células beta, das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Fisiologicamente, no decorrer do desenvolvimento e maturação dos linfócitos T no timo, as células reativas aos auto antígenos sofrem depleção ou anergia clonal e posteriormente são removidas do conjunto de linfócitos T maduros e circulantes. Em experimentações animais, camundongos NOD (*nonobese diabetic*) são empregados no estudo da patogenia do DM1, já que a doença nesses animais mimetiza aquela observada em humanos (Woo et al., 2005).

Análises imuno histoquímicas advindas do tecido pancreático apontam que os primeiros tipos celulares que infiltram nas ilhotas de Langerhans, promovendo a insulinite, são as células dendríticas e os macrófagos (Salminen et al., 2005). O processo de apresentação de auto antígenos, específicos das células betapancreáticas, pelos macrófagos e/ou células dendríticas aos linfócitos T $CD4^+$, associados às moléculas de histocompatibilidade de classe II, constitui-se como o primeiro evento no processo de desenvolvimento da autoimunidade no DM1. Macrófagos ativados secretam substâncias pró-inflamatórias, indutoras da migração e estimulantes de vários tipos celulares que secretam radicais livres, estes demasiadamente tóxicos para as células betapancreáticas; No decorrer desse **processo**, os linfócitos T- $CD8^+$ reconhecidos como o tipo celular mais importante envolvido na destruição auto imune, seguido o reconhecimento do auto antígeno pancreático ligado à molécula HLA de classe I, efetuam a destruição das células beta por citólise, por meio da liberação de perforina e granzima e, complementarmente induzindo apoptose celular. Destarte, macrófagos, linfócitos (T- $CD4^+$ e T- $CD8^+$) atuam sinergicamente na destruição das células betapancreáticas (Kulmala, et al., 2005). Linfócitos B também estão envolvidos na patogenia do DM1, eles apresentam auto-antígenos, preferencialmente o auto-antígeno ácido glutâmico descarboxilase (glutamic acid decarboxylase-GAD) ou, ainda, como plasmócitos, secretores de autoanticorpos (Barker et al., 2006).

MECANISMOS HUMORAIS

Um dos marcadores mais efetivos para a existência de autoimunidade diante das células de ilhota pancreática é a identificação de auto anticorpos, os quais inúmeros pesquisadores relatam e confirmam se apresentarem em uma larga variedade, ainda que específicos contra os antígenos das células beta das ilhotas de Langerhans. Detecta-se em cerca de 50% dos pacientes diabéticos, recém diagnosticados (mais comumente entre crianças) a presença de Auto anticorpos anti insulina (*insulin autoantibodies-LA4*), no entanto ainda é desconhecido qual o papel da insulina como auto antígeno, tampouco o local ou sua forma de processamento e apresentação (Liu; Eisenbarth, 2006).

Ácido glutâmico descarboxilase (GAD), principal auto antígeno na patogenia do DM1, constitui-se numa enzima catalizadora da formação do ácido gama amino butírico (GABA), inibidor do sistema nervoso central (SNC), a partir do L-glutamato. São reconhecidamente expressas nos tecidos humanos as formas: GAD65 e GAD67. Anticorpos anti-GAD65 são detectados em cerca de 50 a 80% dos pacientes recentemente diagnosticados (Woo et al., 2005). Outros auto-anticorpos, encontrados em pacientes diabéticos brevemente diagnosticados, são as anticélulas das ilhotas, que realizam o reconhecimento de receptores de membrana do tipo PTP (*protein tyrosine phosphatases*) das células beta, o antígeno ICA512 (*islet cell antigen 512*) ou IA-2 (*islet antigen 2*). O auto-antígeno IA-2 beta (*islet antigen 2 beta*) ou IAR (*islet antigen receptor*), receptor de membrana das células betapancreáticas, pode ser reconhecido por auto anticorpos anti ilhotas e detectado em cerca de 50% dos pacientes, segundo Woo et al. (2005) e Barker (2006).

Outro processo que constitui-se como indispensável na perda da tolerância funcional aos auto antígenos e na ativação de linfócitos autoreativos, induzindo o início da reação autoimune é a dispensa de citocinas pró inflamatórias no local a partir de uma infecção viral. Essa relação vem sendo estudada através da identificação de citocinas pró inflamatórias dispersas no local da lesão além da em recrutar e ativar APC e linfócitos T auto-reativos (Obayashi et al., 2006). Investigações anatomopatológicas do pâncreas de crianças que foram a óbito por ocasião do diagnóstico da doença demonstram que, o evento imunológico inicial no desdobramento da doença pode ser a produção de interferon-gama (IFN- γ) pelas células beta produtoras de insulina. A secreção de tal citocina é associada à hiperexpressão das moléculas HLA de classe I e à expressão anômala das moléculas HLA de classe II na superfície de células beta. Decorrente destes fatos, a apresentação de auto antígenos pelas células betapancreáticas aos linfócitos T autoreativos é possível, induzindo a auto imunidade. Ademais, a produção inicial de IFN- γ pode suceder a infecção viral nessas células pancreáticas com conseqüente início da cascata de processos inflamatórios culminando na insulinite (Santos, 2018).

MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE CELULAR

São fundamentais nos processos de indução e regulação das respostas imunes ante as infecções microbianas, inclusos na apresentação de peptídeos antigênicos aos linfócitos T-CD8⁺ e T-CD4⁺ respectivamente, as moléculas HLA de classe I e II. No tocante ao padrão de expressão, os referentes às moléculas HLA de classe I é constitutiva e ampla e, em contrapartida, o das moléculas HLA de classe II tem sua expressão constitutiva restrita, primariamente, as APC, ou seja, linfócitos B, células dendríticas e macrófagos (Durinovic-Bello et al., 2006).

FATORES GENÉTICOS

Vista como doença possuidora de herança poligênica complexa, o DM1 demonstra cerca de 20 grupos de genes relacionados à susceptibilidade à doença, contudo cerca de meramente 13 grupos apresentam evidências que estatisticamente considerável de associação (Fortes et al., 2017).

Os genes de suscetibilidade incluem os que pertencem ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) — em especial HLA-DR3, DQB1*0201 e HLA-DR4, DQB1*0302, presentes em mais de 90% dos pacientes com DM I e que não pertencem ao MHC, que parecem regular a produção e o processamento de insulina e conferem risco de diabetes mellitus em associação com genes do MHC. Os genes de suscetibilidade são mais comuns em algumas populações que em outras, o que explica prevalências mais elevadas de DM I em alguns grupos étnicos (escandinavos, sardos) (Ramos, 2015). Em sua maioria a contribuição advém da região em que se localizam os genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH), situados no cromossomo 6p21, agindo em cerca de 40% na susceptibilidade à DM (genes IDDM1- *insulindependent diabetes mellitus group 1*); É de participação de cerca de 10% à susceptibilidade ao DM 1 os genes IDDM2 ; Identificados como regiões de números variáveis de repetições de nucleotídeos em tandem (*variable number of tandem repeats-VNTR*) ricos em C e G, apresentam 3 classes de VNTR. Fora os genes de histocompatibilidade clássicos, identifica-se ainda outros genes secundários relacionados com a susceptibilidade ao DM1, sendo os genes LMP2 e LMP7 (*large multifunctional protease 2 e 7*) que codificam duas subunidades do proteassoma, proteínas que degradam as proteínas citosólicas e geração de peptídeos a serem apresentados pelas moléculas HLA de classe I aos linfócitos T-CD8⁺ (Onengut-Gumuscu, 2005).

TERAPIA INSULÍNICA

No ano de 1921, Banting e Charles Best descobriram e isolaram a insulina. Tal descoberta foi o divisor de águas da história do DM e a grande conquista para o tratamento e a sobrevivência dos pacientes (Pires; Chacra, 2008). Diante do diabético Leonard Thompson de 14 anos de idade, no dia 11 de janeiro de 1922 clínicos do Toronto General Hospital prescreveram por via de administração injetável 15 ml

de extrato, resultando em efeitos mínimos sobre a glicosúria e a cetonúria e, inconvenientemente evoluiu com formação de abscesso estéril no local da aplicação. À vista disso, o bioquímico JB Collip purificou este extrato pancreático e administrou-o, agora provocando uma resposta imediata e eficaz tanto da glicosúria quanto da cetonúria demonstrando inequivocamente a relação da secreção interna pancreática e o DM pela primeira vez na história. Por meio destas conquistas terapêuticas em 1923, Banting e Macleod receberam do *Committee of the Caroline Institute*, o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (King, 2006).

A insulinoterapia no DM I iniciou-se a partir da insulina regular aplicada várias vezes ao dia. Posteriormente ao advento das insulinas de ações intermediárias ou de ações mais prolongadas, houve a possibilidade da redução de aplicações diárias para uma ou duas. Na década de 1960 houve a publicação de uma pesquisa curiosa avaliando a incidência de retinopatia após 15 anos de diagnóstico de diabetes, realizando o comparativo de dois grupos de pacientes tratados antes e após 1935; Aqueles tratados com múltiplas injeções diárias de insulina demonstraram incidência significativamente menor de retinopatia diante daqueles tratados com somente uma ou duas aplicações diárias (Novato, 2009; Danne et al., 2019).

Os análogos de curta duração possuem propriedades químicas distintas em comparação a insulina regular, contudo suas vantagens terapêuticas em manter sob controle a glicemia em crianças e adolescentes ainda estão sob debate (Liberatore et al., 2006). Paralelamente no que se refere à possibilidade de eventos de hipoglicemias, os análogos de insulina de ação rápida revelaram-se cabalmente melhores e com significantes resultados, já em relação à insulinização basal, os análogos glargina e detemir apresentam resultados expressivamente superiores com menor variabilidade diária das glicemias quando comparados com a insulina humana NPH (Hanas et al., 2007). Com base no que demonstram os ensaios clínicos, *THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL* (DCCT) E *EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS* (EDIC) apresentam controle metabólico mais eficiente complicações microvasculares reduzidas ou nulas, eventos cardiovasculares raramente frequentes ao longo do acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento intensivo com múltiplas aplicações diárias ou com a infusão contínua subcutânea de insulina em relação ao tratamento convencional com duas aplicações diárias de insulina humana (DCCT/EDIC, 2005). Enfim no DM I, a insulinoterapia deve ser iniciada o mais brevemente, no máximo até seis horas após o diagnóstico, visando prevenir a cetoacidose ou outras complicações agudas (Hanas et al., 2007).

CATEGORIAS INSULÍNICAS DISPONÍVEIS PARA USO REGULAR

A insulina humana solúvel possui início de ação entre 30 e 60 minutos, tendo seu pico de ação entre 2 e 4 horas e término entre 6 e 10 horas se administrada por via subcutânea, geralmente indicada no tratamento da cetoacidose diabética e ainda associada com insulina humana de ação intermediária ou com análogos basais no período de 20 a 30 minutos pré-refeições, na tentativa de reduzir o pico de glicemia pós-prandial (Pires, 2008).

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA

Análogos de insulina de ação rápida, são possibilidades no uso clínico apresentando propriedades farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes. A lispro em sua preparação farmacêutica com fenol e zinco forma hexâmeros estáveis que ao chegar no tecido subcutâneo têm a propriedade de dissociarem-se celeremente em monômeros (Hartman, 2008). Comparada a insulina regular estes análogos demonstram dissociação em monômeros consideravelmente mais retardada, em aplicação subcutânea, ambos iniciam-se entre 5 e 15 minutos atingindo o pico entre 1 e 2 horas e término de ação entre 4 a 6 horas, sendo válidas para as bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, imediatamente antes das refeições em esquema basal/bólus e ainda em picos hiperglicêmicos esporádicos ao longo do dia (Hirsch, 2005).

Frequentemente em uso destes análogos faz-se necessário também uma dose adicional no período da tarde visando compensar a hiperglicemia resultante do lanche vespertino; Diante da insulina regular, evidencia-se que, além de reduzir picos hiperglicêmicos pós-prandiais, reduzem inclusive a possibilidade de hipoglicemias, especialmente no período noturno (Cherubini et al., 2006). Um novo análogo de ação rápida é a glulisina, sendo sintetizada com base na insulina humana, porém possuindo duas mudanças na sequência de aminoácidos da cadeia B: na posição B3, substitui-se a asparagina pela lisina e na posição B29, a lisina é trocada pelo ácido glutâmico (Becker et al., 2005).

INSULINAS DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA

Compostas pelas preparações de insulina lenta e NPH, possuindo início de ação entre 1 e 2 horas com pico entre 4 e 8 horas e término entre 12 e 20 horas, sendo usadas em regimes basais em duas ou mais aplicações diárias sendo possível inclusive ser misturadas à insulina regular numa mesma seringa facilitando a adesão da insulinoterapia. Um fato relevante é que pelo excesso de zinco na insulina lenta este procedimento pode causar um efeito prolongado da insulina regular (Oikine et al., 2005).

ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL

Categoria representada pelas formulações glargina e detemir, possuindo farmacodinâmica/cinética mais previsíveis e picos pouco pronunciados se comparadas às insulinas

NPH e lenta (Hermansen et al., 2005); Seu início de ação está entre 1 e 2 horas, como platô de ação biológica entre 4 e 6 horas e término de efeito entre 20 e 24 horas (Hirsch, 2005). A glargina graças à sua característica de pH levemente ácido não pode ser misturada a outras insulinas em uma mesma seringa. No tratamento de DM I, o análogo glargina pode ser aplicado antes do café da manhã, antes do jantar ou antes de dormir (Oikine et al., 2005). Por meio de um interessante estudo randomizado duplocego, a partir de clampe euglicêmico, realizado em 12 pacientes com DM I avaliou-se a duração de ação da insulina detemir com diferentes e crescentes doses de 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 e 1,6 IU/kg comparadas com uma dose de 0,3 IU/kg de insulina NPH. Concluiu-se com base nos resultados que com doses maiores o tempo de ação da insulina detemir foi **prolongado e** inexplicadamente, demonstrou tendência a apresentar picos de ação conforme o aumento das doses (Pieber et al., 2005).

Aplicados em pacientes pediátricos o detemir em geral exige duas aplicações diárias para o melhor controle metabólico (Robertson et al., 2007). Baseados em inúmeros ensaios clínicos envolvendo pacientes adultos, o uso da detemir é mais vantajoso pois causa menor ganho de peso se comparada a insulina NPH (Chapman; Perry, 2005). Hermansen et al. (2005) realizaram um estudo acerca da tolerabilidade e eficácia de dois regimes terapêuticos: NPH/ regular versus detemir/asparte, aplicados em pacientes com DM I durante um período de 18 semanas, observando que o controle metabólico foi mais consistente no grupo detemir/asparte, analisado pelo menor valor da hemoglobina glicada, com menor número de episódios hipoglicêmicos e ainda menor incremento de peso corporal ($p < 0,001$).

PRÉ MISTURAS

Podendo ser utilizadas no tratamento tanto da DM I, quanto da DM II, a insulina Lispro em ocasião de estar cristalizada com protamina resulta numa formulação de ação prolongada denominada Neutral Protamine Lispro (NPL). Esta formulação, se no entanto misturada com lispro não cristalizada, resulta num composto de 25% lispro com 75% NPL denominado no mercado Humalog MIX 75/25. Existe ainda mais um análogo disponível resultante da associação de 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligado à protamina, produto este comercialmente chamado de insulina NovoMix 30; Tais análogos, graças às suas características químicas, limitam a flexibilidade de ajuste individual de doses, em especial nos pacientes com DM I (Mortensen et al., 2006).

FATORES CONCLUDENTES NA SELEÇÃO DA CATEGORIA INSULÍNICA

Atualmente existem inúmeros esquemas de tratamento insulínico e estas, juntamente com as metas glicêmicas devem ser individualizadas para cada paciente de acordo com suas particularidades como idade, histórico de hipoglicemias, nível socioeconômico, hábitos e estilo de vida, realização ou

não de atividades físicas, presença de comorbidades e/ou doenças cardiovasculares severas além de alguns padrões nacionais e internacionais instituídos por Sociedades ligadas ao diabetes (Pires, Chacra, 2008). A terapêutica envolvendo insulina consiste em incluir a reposição de insulina basal, visando evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interdigestório, de insulina prandial (denominada *bolus* refeição) e doses complementares de insulina para corrigir as hiperglicemias pré prandiais e/ou inter alimentares (chamada de bolus correção), podendo ser estabelecida com insulinas de ação longa (glargina e detemir), de ação intermediária (NPH), de ação rápida (regular) e de ação ultrarrápida (aspart e lispro) (Brunton et al., 2008).

PRINCIPAIS PROBLEMAS RELACIONADOS À INSULINOTERAPIA

A insulino terapia subcutânea proporcionou ao paciente de DM inúmeros benefícios, contudo algumas complicações e efeitos colaterais foram sendo observados com o uso contínuo desse hormônio de forma exógena (King, 2006).

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS

Dentre as principais e mais recorrentes complicações observadas em paciente que fazem uso contínuo da insulino terapia está a lipodistrofia independentemente do tipo de insulina utilizada. Frequentemente, observava-se uma reação eritematosa e edematosa nos locais de aplicação. Devido ao fato de reações como estas se abrandarem-se com o uso de insulinas purificadas, implica-se que estas possam ser consequentes às impurezas presentes nas preparações insulínicas tradicionais (Chávez, 2015). Outro tipo de reação local é a lipodistrofia insulínica que consistem em lesões lipoatróficas, evidenciando uma reação antígeno - anticorpo, sugerindo um mecanismo imunológico na patologia destas lesões" (De Souza, Zanetti, 2000). A lipo-hipertrofia é uma variante caracterizando-se pela presença de massas subcutâneas, discretamente hipoestésicas, a partir da absorção inadequada de insulina, formadas de gordura e de tecido fibroso, nos locais de aplicação da droga, podendo ocorrer devido às constantes injeções sempre no mesmo local, proporcionando à região menor sensibilidade e por essa razão tornando-a preferida pelos pacientes; Também podem ocorrer nódulos endurecidos, resultantes de traumas com as agulhas, muitas vezes acompanhados de hematomas, fibroses e calcificações (Garcês, 2018).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

A partir da introdução da preparação de insulina humana, tem havido uma considerável redução nas reações de hipersensibilidade à insulina. Declara-se reação de hipersensibilidade apenas reações objetivas, iniciadas por estímulo definido, no qual os sinais e sintomas podem ser reproduzidos. A prevalência de reações de hipersensibilidade à insulina, que apresentava variação entre 10 e 56% antes

do uso da insulina purificada, tornou-se 0,1 a 2% seguida a introdução da insulina humana e seus análogos (Pfohler et al., 2008). Entretanto, ainda pode-se observar alguns casos na prática clínica, relacionados mais frequentemente à insulina bovina, seguida pela porcina e mais raramente com a humana (Vervloet, 2009).

Existe uma relação direta entre a imunogenicidade da insulina e a sua categoria, além de com suas impurezas, com a presença ou ausência de aditivos não proteicos e inclusive com sua estrutura terciária; Além de que fatores individuais de cada paciente tais como idade, Sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA, do inglês: *Human leukocyte antigen*) em especial DR 2, 3, 4; Via de administração (subcutânea > intravenosa), assim como o seu local e a regularidade de uso, podem ter participação no mecanismo imunogênico; O tipo da insulina heteróloga é definido pelas diferenças na sequência de aminoácidos quando comparado à insulina humana, essa diferença entre a insulina bovina e a humana é de 3 aminoácidos, enquanto a da porcina é apenas 1 aminoácido, elucidando o motivo da maior antigenicidade da insulina bovina quando comparada com a porcina (Bretas, 2011).

Se alteradas em seu nível estrutural as proteínas homólogas da insulina humana correm o risco de tornarem-se antigênicas. É postulado que determinantes antigênicos na insulina humana são consequências diretas de seu processamento e alteração da estrutura terciária, inclusive alterações semelhantes podem ocorrer no processamento de insulinas de origem animal, o que culmina em sítios antigênicos similares na insulina bovina, porcina e humana (Rodrigues, 2009). No que se refere à presença de contaminantes proteicos e outros aditivos, a insulina purificada possui um valor abaixo que 10 ppm de impurezas, graças a este fato, sua probabilidade em desencadear uma reação de hipersensibilidade é muito menor. O estudo de Grammer em 1986 sobre a reatividade cutânea da insulina realizada em um grupo de pacientes com DM I demonstrou que aproximadamente 50% da reatividade cutânea teve origem a partir de outras proteínas heterólogas, sem relação alguma à insulina porcina e bovina sendo de fato contaminantes. Um exemplo bem comum de contaminante proteico é o peptídeo C6. Aditivos não proteicos à exemplo do zinco, são capazes de reagir como hapteno e ligar-se a proteínas carreadoras, aonde são reconhecidos pelo sistema imune e desencadeiam uma reação de hipersensibilidade tardia. A protamina (aditivo comumente adicionado à insulina) consiste num pequeno polipeptídeo policatiónico, proteína de baixo peso molecular, derivado do esperma do salmão possuindo a finalidade de retardar a absorção da insulina, no entanto pacientes assim tratados correm risco 40 vezes maior de sensibilização a esta substância (Pfohler et al., 2008). Contudo, apesar disso a protamina pode ser encontrada em várias preparações de insulina aonde destacam-se a NPH (*neutral protamine Hagedorne*) e PZI (*protamine zinc insulin*); Existem relatos de reação de hipersensibilidade sistêmica diante da insulina NPH secundária à protamina (Oliveira, 2012). Embora também hajam

relatados de alguns casos de pacientes diabéticos com reação à insulina, ainda há dúvida se existe mecanismo imunológico envolvido nestas reações (Grammer, 2009).

As manifestações relativas a uma reação de hipersensibilidade podem ocorrer no local de aplicação, nas formas de eritema, prurido e edema local com a possibilidade de progredir para uma reação generalizada o que abrange urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque com maior frequência de manifestação entre as primeiras quatro semanas do tratamento, podendo durar alguns dias (Radermecker; Scheen, 2007). As reações IgE mediadas, no entanto possuem maior incidência em torno de 12 dias após a introdução da insulina, sendo recorrente reações locais mais intensas precedendo as reações sistêmicas (Grammer, 2009). A reação local que ocorre após 4 horas, descrita como reação de Arthus (por imunocomplexo IgG), é rara e atípica, por esta razão os estudos de casos foram insuficientes, portanto, sua história natural e tratamento ainda não estão bem estabelecidos (Rodrigues, 2009). Já a doença do soro (mediada por anticorpo IgG) é manifesta por meio de nódulo não eritematoso de pequenas proporções, localizado, doloroso, com hematoma central, ocorrendo entre 6 e 8 horas após a injeção, durando em média 48 horas, aonde os pacientes apresentam elevados níveis de IgG contra insulina. As reações de hipersensibilidade categorizadas no tipo IV são mediadas por linfócitos, manifestando-se através de nódulos cutâneos, assim podendo ser distinguidos das reações de hipersensibilidade do tipo III por surgirem usualmente em 24 horas ou mais, durando de 4 a 7 dias (Radermecker; Scheen, 2007).

RESISTÊNCIA À INSULINA

O processo de resistência à insulina é bem mais atípico que a hipersensibilidade à mesma (menos de 0,01% dos pacientes tratados com insulina) ocorrendo quando uma determinada concentração de insulina produz resposta menor que o considerado normal. Caracterizado pelo desenvolvimento de IgG anti insulina, responsável na maior parte das vezes pela necessidade do reajuste de dose para mais de 200 U de insulina diária na tentativa de controle glicêmico. O mecanismo da resistência à insulina pode estar relacionado com mecanismos imunológicos ou não-imunológicos (Adams et al., 2005). Sendo mais frequente em pacientes maiores de 40 anos, e ocorrendo comumente no primeiro ano de tratamento. O mecanismo imunológico dessa resistência abrange a formação de anticorpos contra a insulina ou seu receptor. Anticorpos anti insulina frequentemente estão presentes em pacientes tratados com insulina heteróloga e com exposição intermitente à ela contudo, não é obrigatória a formação de anticorpos bloqueadores, sendo possível que a resistência à insulina esteja relacionada a outros fatores tais como obesidade, hipertensão, estresse, infecção, puberdade, gravidez e outras síndromes associadas por exemplo a Síndrome de Cushing e acromegalia (Rodrigues, 2009).

PRINCIPAIS FORMAS DE EVITAR/TRATAR AS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À INSULINOTERAPIA

COMPLICAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As reações cutâneas podem e devem ser evitadas, desde as irritações mais simples até as lipodistrofias e caroços mais graves, de forma simples através de uma educação preventiva, enfatizando o rodízio nos locais de aplicação, mesmo quando há melhoras com uso de insulinas purificadas (Soares, Costa, 2011); Uma forma alternativa de tratamento é a aplicação concomitante de insulina e de dexametasona (Grammer, 2009).

É fundamental o acompanhamento de profissionais da saúde com este paciente, orientando-o e estimulando acerca da limpeza correta das áreas de aplicação da insulina, manutenção do rodízio, evitando que o paciente se acostume a utilizar-se sempre de um mesmo local para evitar a dor (sinal de início de processo lipodistrófico) e observação de possíveis alterações dermatológicas (Lopes, 2015). As infecções são escassas nos locais de injeção, sendo normalmente evitadas com cuidados higiênicos na limpeza dos locais de aplicação e na manipulação dos materiais (Bonifacio, 2008).

REAÇÕES ALÉRGICAS

Em reações de hipersensibilidade locais, deve-se realizar o tratamento clássico a partir de anti-histamínico oral associado ou não ao corticosteróide tópico ou sistêmico, divide-se a dose da insulina realizando as aplicações em locais diferentes até que a reação retroceda. Nos de reações sistêmicas é fundamental que a insulina não seja descontinuada, reduz-se a dose em um terço e progressivamente, torna a aumenta-la 2 a 5U por aplicação; Se mais de 24 horas se passaram desde a reação deve-se então realizar o processo de dessensibilização, se houver cetoacidose ou complicação clínica, a dessensibilização rápida é a ideal (Grammer, 2009).

A dessensibilização é uma possibilidade terapêutica e deve ser feita em ambiente hospitalar; Este processo segundo acredita-se consiste na diminuição da IgE específica e aumento de IgG protetora; A indução de anergia ou deleção específica de células T é uma sugestão bem como a indução de células T regulatórias e modulação de produção de anticorpo e de citocinas. A dessensibilização vem apresentado bons resultados em inúmeros casos podendo ser feita inclusive com o uso de análogos da insulina como alternativa sendo comum a utilização de análogos como lispro, aspart e glargina. Na insulina Lispro há a mudança de dois aminoácidos (B28-prolina e B-29 lisina), na aspart altera-se um aminoácido (B28-aspartato ou A21-glicina) e na glargina adiciona-se dois aminoácidos (B31-arginina e B32-arginina) (Darmon, et al., 2005). Os protocolos de dessensibilização são diversos: Scheer *et al.* administrou injeção de 0,1ml de cada diluição a cada 30 minutos num protocolo rápido (Rodrigues et al., 2009). Utilizando outro esquema, Pföhler et al. (2008) administrou injeção subcutânea associada à fexofenadina 180mg

duas vezes ao dia com regressão do uso em 6 meses, num esquema lento dessensibilizante de duração de 3 dias. Existe ainda a técnica de “ultra-rush”. Barranco et al. (2003) realizaram tratamento com esquema “ultra-rush” atingindo tolerância à insulina em três dias.

Durante o procedimento de dessensibilização, a glicemia precisa ser controlada utilizando-se hipoglicemiante oral e dieta no DM II, ou bomba de análogo de insulina no DM I (Grammer, 2009). Existe também a possibilidade da infusão insulínica subcutânea contínua (ICIS) ou intravenosa, à custa, entretanto da qualidade de vida destes pacientes (Pföhler et al., 2008). Pesquisas de dessensibilização por meio da ICIS com insulina Lispro ou Aspart em pacientes com DM grave sugerem que a bomba de insulina e a insulina de curta ação provavelmente providenciarão uma alternativa ao tratamento da reação à insulina, contudo existem casos relatados de dermatite de contato relacionada à presença de acrilato, resina epóxi e sulfato de níquel nas bombas de infusão (Radermecker; Scheen, 2007).

INSULINORESISTÊNCIA

O protocolo de tratamento da resistência à insulina imunomediada consiste principalmente no uso de insulina altamente purificada ou insulina sulfatada (25 U/mg de insulina equivale a 12,5 U/ mg de insulina sulfatada) e corticosteróides sistêmicos visando reduzir qualquer foco de inflamação, em especial na camada endotelial; Realizando redução gradativa da dose durante um período de 6 a 12 meses (Ghazavi; Johnston, 2011).

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, existem novas abordagens terapêuticas entre as quais destacam-se o transplante de pâncreas e as terapias imunológicas, gênica e celular, que abrangem o transplante de células tronco após a descoberta do fato de que o pâncreas possui uma capacidade regenerativa que pode ser explorada nesse sentido ainda há no entanto, muito o que ser estudado já que existem diversas questões éticas envolvidas no tratamento com células tronco que devem ser muito bem esclarecidas, além de serem necessários o completo entendimento do funcionamento e resposta de muitos dos processos envolvidos em cada uma dessas técnicas aonde a relação risco/benefício deve ser amplamente favorável à recuperação do paciente (Sa et al., 2008).

INIBIDORES DA PROTEÍNA COTRANSPORTADORA DE SÓDIO E GLICOSE 2 (SGLT2)

Os inibidores da proteína co-transportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) possuem a função de reduzir a glicose independentemente da ação insulínica, a partir da inibição da SGLT2 no túbulo renal proximal assim bloqueando a reabsorção de glicólica. Tais inibidores são associados com hipotensão sanguínea e perda de peso modestas. Os inibidores da SGLT2 receberam aprovação de uso nos

indivíduos com DM II inúmeros relatos, no entanto apontaram o risco de cetoacidose diabética euglicêmica tanto DM I como DM II (Garg et al., 2017). Pesquisas continuam sendo realizadas visando avaliar a segurança e eficácia desta classe medicamentosa no tratamento de DM I (Chen et al., 2017); O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da *European Medicines Agency* aprovou o inibidor seletivo de SGLT2 dapagliflozina com finalidade de uso em pacientes com DM I que apresentem um índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² como adjuvante para a insulina, nos casos em que esta substância isolada é incapaz de manter o controle glicêmico suficiente apesar da insulino terapia ideal (Dandona et al., 2017, 2018) Em março de 2019, o CHMP recomendou que a sotaglifozina (inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2) também fosse permitido com a mesma indicação, contudo a *Food and Drug Administration* (FDA) rejeitou a aprovação da aplicada no tratamento do DM I no dia 1 de março de 2019. Os pacientes devem preencher os requisitos para minimizar o aumento do risco de cetoacidose diabética com esses dois medicamentos (Danne et al., 2019)

TRANSPLANTE DE ILHOTAS

Esse procedimento consiste em utilizar ilhotas preparadas de um pâncreas doador e então injetá-las na veia porta, de forma que estas células multiplicam-se no fígado e sintetizem insulina. Os pacientes ao submeterem-se a este procedimento necessitam de terapia imunossupressora depois. Comprovando-se relativamente benéfico inicialmente os estudos acerca dele permanecem em andamento, contudo os resultados de longo prazo continuam sendo frustrantes. Ainda nos melhores centros, uma porção inferior a 50% dos pacientes torna-se de fato livre da dependência de insulina no decorrer de um ano depois e somente 10% cinco anos depois (Shapiro et al., 2006). Por recomendações advindas da *American Diabetes Association* (ADA) este procedimento só deve ser feito até o presente momento inserido no contexto de um estudo de pesquisa controlado (Lablanche et al. 2018).

IMUNOTERAPIAS

Devido ao fato do DM I ser uma patologia autoimune modulada pelas células T citotóxicas inúmeros agentes têm sido alvo de pesquisa para o tratamento desta doença de início recente. Imunoterapias sistêmicas antígeno inespecíficas dentre as tais supressores de células T (ciclosporina), agentes antiproliferativos (metotrexato, azatioprina) e globulina antitimocítica, demonstraram acentuada tendência em provocar efeitos adversos; Ainda que o uso de ciclosporina de fato abrande a necessidade de insulina num curto prazo, seu uso está associado à nefrotoxicidade, além de que o efeito nas células β reduziu devido a interrupção do tratamento. A vacinação com antígeno específico e descarboxilase do ácido glutâmico recombinante revelou-se capaz de aumentar o peptídeo C estimulado em pacientes que forem tratados após 3 meses de diagnóstico (Ludvigsson et al., 2008). Anticorpos monoclonais para CD3 e CD20 apresentaram efeito extremamente benéfico (Pescovitz et al., 2014).

Existem ainda outras pesquisas com a finalidade de investigar o tratamento de DM I com células dendríticas, células-tronco mesenquimais, transfusão de sangue do cordão umbilical e imunomoduladores (já com aprovação de uso em outras patologias), como inibidores do fator estimulador de colônias de granulócitos ou fator de necrose tumoral alfa (Rewers; Gottlieb, 2009).

Recentemente uma equipe brasileira de cientistas da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, tem conseguido resultados surpreendentes em pesquisas com células-tronco o “Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoéticas em Pacientes com DM1 Recém-Diagnosticado”. De acordo o Dr. Eduardo Couri, é feita inicialmente uma coleta de células-tronco hematopoéticas e, em seguida, elas são congeladas. Após duas semanas, faz-se a imunossupressão severa com o intuito de destruir completamente o sistema imunológico “defeituoso” da pessoa com diabetes (Moraes, 2009).

REGENERAÇÃO DE ILHOTAS

Pesquisas no qual utilizaram-se camundongos revelaram o fato de que há uma massa inflamatória de células β já no início da insulinite, e que esta pode ser recuperada, também servindo como uma futura fonte de células β em funcionamento (Akirav et al., 2008). Inúmeros estudos clínicos estão sendo realizados no intuito de investigar monoterapias e terapias combinadas que visam a interrupção da inflamação assim possivelmente permitindo a regeneração das células β (Pescovitz et al., 2014; Moraes, 2009).

CONCLUSÃO

A DM constitui-se em um grave problema de saúde pública já que evidencia-se prevalente na população mundial e é responsável por um alto número de óbitos, por ser um determinante na falta de qualidade de vida dos portadores, pelos gastos inerentes ao tratamento contínuo dos pacientes adjunto aos vários problemas relacionados, de tal forma que faz-se necessário a atenção, estudo e compreensão por parte de todos os profissionais da saúde a esta síndrome.

No que se refere à DM, sua fisiopatologia e ao tratamento aplicado de acordo com a mesma, desta forma minimizando as complicações, aumentando sua eficácia e desenvolvendo maneiras cada vez melhores de terapia, visto que esta patologia trata-se de um complexo conjunto de síndromes metabólicas aonde caracteriza-se a hiperglicemia relacionada com diversas alterações lipídicas, proteicas e de carboidratos, daí deriva-se a importância clínica desta doença, e sua posição de destaque nas necessidades de estudo e pesquisa.

A insulinoterapia indiscutivelmente foi um grande avanço na farmacoterapia da DM em suas mais diversas formas, em especial na DM I; As variadas maneiras de aplicações e apresentações da insulina possibilitam à equipe de saúde personalizar uma terapia cada vez mais individualizada atendendo as necessidades do paciente, em contrapartida a existência de tal aparato farmacêutico é

capaz de dificultar o profissional prescritor na escolha do tratamento mais adequado, tornando assim o paciente em questão objeto de experimentações expondo-o a muitos problemas que vão desde a ineficiência do tratamento proposto, até incompatibilidade e complicações relacionadas ao mesmo.

Por consequência, torna-se essencial aos profissionais da saúde compreender amplamente todos os aspectos e fatores envolvendo a patogenia/patogênese da DM (ambientais, imunológicos e genéticos), além de conhecer profundamente a variedade medicamentosa e como ela relaciona-se com o metabolismo e funcionamento da patologia no paciente, além de suas possíveis interações com outros medicamentos e alimentos que possam fazer parte do consumo do paciente.

Estão entre os principais problemas relacionados ao tratamento contínuo com insulina as complicações cutâneas, reações de hipersensibilidade à mesma e resistência insulínica, complicações estas que podem ser evitadas muitas vezes com cuidados e acompanhamentos simples, mas que dependem diretamente do conhecimento e dedicação dos componentes da equipe multiprofissional envolvida no tratamento do paciente, visando sempre melhorar a sua qualidade de vida, facilitar sua adesão à terapia e selecionar ou desenvolver cuidadosamente o protocolo ou a forma de tratamento com menores riscos, assistindo sempre a progressão do paciente e a evolução do seu quadro, mantendo uma visão holística e centrada no uso racional e melhor qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams AB (2005). Development of a chimeric anti-cd40 monoclonal antibody that synergizes with lea29y to prolong islet allograft survival. *The journal of immunology*, 174(1): 542-550.
- Akirav E, Kushner JA, Herold KC (2008). Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes*, 11: 2883-2888.
- Almeida MO, Ferrão ALM, Zangeronimo MG (2013). *Aspectos farmacológicos da insulino terapia no diabetes mellitus tipo 1*. Minas gerais. *Revista Científica*, 2(2): 1-17.
- American Diabetes Association (2017). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 40(suppl 1): s1-131.
- Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM (2006). Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (daisy). *J clin endocrinol metab*. 89: 3896-3902.
- Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H (2005). Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp clin endocrinol diabetes*, 113(8): 435-43.
- Bonifacio NA (2008). Processo de administração de insulina subcutânea em pacientes diabéticos hospitalizados. *Ciênc. Cuidado saúde, maringá*, 7(2): 171-179.

- Bretas RM (2011). *Avaliação da capacidade instalada para a produção e certificação de células animais*. Tese de doutorado. Instituto de tecnologia em imunobiológicos. Rio de Janeiro. 170 p.
- Brunton, (2008). Sistemas de administração de insulina: reduzindo barreiras à terapia com insulina e avançando no tratamento do diabetes mellitus. *The american journal of medicine*, 121(6): S35-S41.
- Cesse EA, Carvalho EF, Souza WV, Luna CF (2009). Tendência da mortalidade por diabetes melito no Brasil: 1950 a 2000. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(6): 760-766.
- Chapman TM, Perry CM (2005). Spotlight on insulin detemir in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Bio drugs*, 19(1): 67-69.
- Chen J (2017). The efficacy and safety of sglt2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci rep.*, 9(7): 44128.
- Cherubini V, Lannilli A, Lafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C (2006). Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 29(10): 2311-2312.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL (2014). type 1 diabetes source book authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the american diabetes association. *Diabetes care*, 37(7): 2034-2054.
- Coelho C, Burini RC (2009). Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Revista de nutrição*, 937-946.
- Crasto E (2009). Novas insulinas e novos esquemas de insulina: uma revisão de seu papel na melhoria do controle glicêmico em pacientes com diabetes. *Post medical journal*, 85(1003): 257-267.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M (2017). Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (depict-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet diabetes endocrinol. Sep 14*, 5(11): 864-876.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M (2018). Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the depict-1 52-week study. *Diabetes care. oct 23*, 41(12): 2552-2559.
- Danne T, Cariou B, Buse JB (2019). Improved time in range and glycemic variability with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: a pooled analysis of 24-week continuous glucose monitoring data from the intandem program. *Diabetes care*, 42(5): 919-930.
- Darmon P, Castera V, Koepfel MC, Petitjean C, Dutour A (2005). Type iii allergy to insulin detemir. *Diabetes care*, 28: 2980.
- DeFronzo RA (2009). Bantinglecture. From the triumvirate to the ominous soctet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4): 773-795.

- Diabetes control and complications trial (2005). Epidemiology of diabetes interventions and complications (dcct/edic) study research group intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N engl j med*, 353(25): 2643-2653.
- Durinovic-bello I, Maisel N, Schlosser M, Kalbacher H, Deeg M, Eiermann T (2006) Relationship between t and b cell responses to proinsulin in human type 1 diabetes. *Ann n y acad sci.*, 1005: 288-294.
- Fernandes APM (2005). Immunogenetic factors associated with type 1 diabetes mellitus. *Revista latino-americana de enfermagem*, 13(5): 743-749.
- Fernandes APM, Pace AE, Zanetti ML, Foss MC, Donadi EA (2005). Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 13(5): 743-749.
- Fortes SL, Silva P, Julia M (2017). Iridologia-diabetes mellitus: avaliação da prevalência e da herdabilidade dos sinais iridológicos. 1 ed, editora: *Klinder*. São paulo. 131p.
- Freitas LRS, Garcia LP (2012). Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no brasil: análise da pesquisa nacional por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 21(1): 7-19.
- Garcês, FF (2018). *Problemas e erros relacionados à auto-aplicação de insulina*. Tese de doutorado.
- Garg SK (2017). Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N engl j med*. 14, 377(24): 2337-2348.
- Ghazavi MK, Johnston GA (2011) Alergia a insulina. *Clinics in dermatology*, 29(3): 300-305.
- Gottschall CBA (2009). Terapia nutricional da síndrome metabólica. Gottschall cba, busnello fm. Nutrição e síndrome metabólica. 2 ed editora: atheneu, São paulo. 177p.
- Grammer LC (2009). *Immunologic reactions to high molecular weight therapeutic agents*. In grammer lc, greenberger pa, ed paterson's allergic diseases baltimore, md: lippincot, williams and wilkins. 21 (2) 304-306.
- Hanas R, Urakami T, Jarosz-chobot P, Deeb LC, Danne T, Bangstad HJ (2007). Ispad clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Insulin treatment. *Pediatric diabetes*. 8: 88-102.
- Hartman I (2008). Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. Clinical overview. *Clinical medicine & research.*, 6(2) : 54-67.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA (2005). Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (nph insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 47: 622-629.
- Hirsch IB (2005). Insulin analogues. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 2, p. 174-183.

- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the american diabetes association. *Diabetes care*, 38(10): 1964-1974.
- King KM (2006). A history of insulin: from discovery to modern alternatives. *Br j nurs.*, 12(19): 1137-1141.
- Klein EC (2015). Diabetes mellitus tipo 1 adquirido na infância e a importância do profissional farmacêutico. *FACIDER-Revista Científica*, 7.
- Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J (2005). Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood diabetes in finland study group. *Diabetes*, 49: 48-58.
- Lablanche S (2018). Transplante de ilhotas versus terapia com insulina em pacientes com diabetes tipo 1 com hipoglicemia grave ou glicemia mal controlada após transplante renal (trimeco): um estudo controlado, randomizado, multicêntrico. *Lancet diabetes endocrinol*, 6 (7): 527-537.
- Liberatore JR, Raphael DR, Damiani D (2006). Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *Jornal de pediatria*, 82(4): 249-254.
- Liu E, Eisenbarth GS (2006). Type 1a diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol metab clin north*, 31: 391- 410.
- Lopes GVDO (2015). Implantação da atenção domiciliar: o processo de trabalho e o cuidado à pessoa com condição crônica na atenção primária à saúde. Monografia, Universidade federal da Bahia. Salvador. 51 p.
- Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M (2008). Gad treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N engl j med*. 30, 359(18): 1909-1920.
- Lyra R, Azevedo LGG, Diniz ET, Ibiapina GR, Veloso IGL, Frasso K (2016). Diabetes melito: classificação e diagnóstico. In: vilar I, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. Ed. Rio de janeiro: guanabara koogan. 641-656.
- Machado LCB (2014). Práticas integrativas e complementares no tratamento de crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: construção de um perfil. Dissertação de mestrado. Universidade federal da Bahia. Salvador. 67 p.
- Moraes P (2009). Pesquisas com células tronco no tratamento da diabetes. Sociedade brasileira de endócrinologia e metabologia. 13: 19-21.
- Mortensen H, Kocova M, Teng LV, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A (2006). Biphasic insulin aspart vs. Human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr diabetes*, 7: 4-10.

- Novato TS (2009). Fatores preditivos de qualidade de vida relacionada à saúde em adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 177 p.
- Obayashi H, Hasegawa G, Fukui M, Kamiuchi K, Kitamura A, Ogata M (2006). Tumor necrosis factor microsatellite polymorphism influences the development of insulin dependency in adult-onset diabetes patients with the drb1*1502-dqb1*0601 allele and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J clin endocrinol metab*, 85: 3348-3351.
- Oikine R, Bernbaum M, Mooradian AD (2005). A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs.*, 65(3): 325-340.
- Oliveira F (2012). Avaliação da segurança das prescrições médicas de usuários de insulina: estudo piloto. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia-Bioquímica) - Universidade Estadual Paulista. São paulo. 82 p.
- Oliveira JEP, Montenegro RM, Vencio S (2018). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes. Sociedade brasileira de diabetes. 1 ed. Editora: clannad. São paulo. 491p.
- Onengut-gumuscu S, Concannon P (2005). Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol.*, 190: 182-194.
- Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B (2014). type 1 diabetes trialnet anti-cd20 study group. Blymphocyte depletion with rituximab and beta-cell function: two-year results. *Diabetes care*, 37(2): 453-459.
- Pföhler C, Müller CSL, Hasselmann DO, Tilgen W (2008). Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. *J med case reports*, 2: 283.
- Pieber TR, Zdravkovic M, Draeger E, Endahl AL, Regittinig W, Gorzer E (2005). A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes care*, B28(5): 1107-1112.
- Pires AC, Chacra AR (2008). Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, 52(2): 268-278.
- Radermecker RP, Scheen AJ (2007). Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes metab res rev.*, 23: 348–355.
- Ramirez EG (2017). Diabetes e obesidade: uma questão de educação para promoção da saúde. Monografia. Universidade federal de Minas Gerais. Maceió. 37p.
- Ramos N (2015). Análise do polimorfismo hla/dr-dq em angolanos portadores de diabetes mellitus tipo i. Dissertação de mestrado. Escola Superior da Saúde do Porto. Porto. 109p.
- Rewers M, Gottlieb P (2009). Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes: human trials and a look into the future. *Diabetes care*, 32(10): 1769-1782.

- Rewers MJ, Pillay K, Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL (2014). ispad clinical practice consensus guidelines 2014. Assessment and monitoring of glyceic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatra diabetes*.15 suppl 20: 102-114.
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucevt Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvgsson J (2007). Insulin detemir compared with nph insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet med.*, 24: 27-34.
- Rodrigues AT (2009). Reações de hipersensibilidade à insulina. *Revista brasileira de alergologia e imunopatologia*, 32(6): 217-220.
- Rodrigues FFL (2012). Relação entre conhecimento, atitude, escolaridade e tempo de doença em indivíduos com diabetes mellitus. *Acta paulista de enfermagem*, 25(2): 284-290.
- Rodrigues TC, Canani LHS, Gross JL (2010). Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabete melito tipo 1. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 94(1): 125-130.
- Rossaneis MA (2015). Condições de saúde, estilo de vida e risco de ulceração nos pés de pessoas com diabetes mellitus atendidas na atenção primária. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá, Paraná. 156 p.
- Sa, JR (2008). Transplante de pâncreas e ilhotas em portadores de diabetes melito. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 52(2): 355-366.
- Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S, Helminen M, Simell S, Knip M (2005). Isolation of enterovirus strains from children with preclinical type 1 diabetes. *Diabet med*, 21: 156- 164 p.
- Santos AS (2018). Expressão de micrnas circulantes relacionados ao diabetes tipo 1 autoimune. Tese de doutorado. Universidade de são paulo. São paulo. 159 p.
- Schmidt MI (2006). Prevalência de diabetes e hipertensão no brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, brasil, 2006. *Rev saúde pública*, 43(supl 2): 74-82.
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. (2006). International trial of the edmonton protocol for islet transplantation. *N engl j med.*, 355:1318-1330.
- Soares FMG, Costa IMC (2011). Educação médica continuada. *An bras dermatol*, 86(5): 843-864.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). Diretrizes da sociedade brasileira de. Grupo gen-ac farmacêutica. 1 ed. Editora: GEN. São paulo. 390p.
- Souza CR, Zanetti ML (2000). Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Revista da escola de enfermagem da usp*, 34(3): 264-270.
- Teixeira JJ (2015). O papel do enfermeiro frente ao atendimento do portador de diabetes mellitus tipo ii. Monografia. Faculdade de São Lucas. Porto Velho. 50p.

- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N engl j med.*, 353: 2643-2653.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC (2009). Drug allergy. *Editions de condé.* 253-254 e 322-324.
- Wastowski IJ, Carvalho IF, Donadi EA, Eduardo A (2009). Patogenia das doenças auto-imunes. In *Imunologia Clínica na Prática Médica.* 1 ed. Editora: Atheneu. São Paulo. 1099 p.
- Witt ARS (2011). Marcadores imunológicos da diabetes mellitus do tipo 1—revisão. *Revista conhecimento online*, 2: 30-44.
- Woo W, Lagasse JM, Zhou Z, Patel R, Palmer JP, Campus H (2005). A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. *J immunol methods*, 244: 91-103.

Relação entre leucemias e o Cromossomo Filadélfia

Recebido em: 01/07/2020

Aceito em: 14/07/2020

 10.46420/9786599120879cap4

Derek Klinger Buás Pinto^{1*} 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo² 

Fabricio Viana Sousa² 

Jonas Rodrigues Sanches³ 

Marina Cristine Silva Maranhão² 

INTRODUÇÃO

Leucemias abrangem um agrupamento de neoplasias malignas provenientes das células hematopoiéticas. A patogênese dá-se via de regra na medula-óssea, região de síntese das células sanguíneas, seguida de invasão do sangue periférico havendo a possibilidade de atingir inúmeros órgãos do paciente afetado (Bomfim et al., 2014). De forma geral, as leucemias em sua totalidade apresentam elementos prognósticos estabelecidos por fatores citogenéticos, sendo mais exato fatores estes que consistem em mutações adquiridas que, uma vez descobertas, permitem a abordagem mais pertinente do paciente (Lopes et al., 2012).

Os dois cientistas, Peter C. Nowell (*University of Pennsylvania School of Medicine*) e David Hungerford (*Fox Chase Cancer Center's Institute for Cancer Research*) foram os responsáveis por identificar e descrever no ano de 1960, acerca da translocação entre o cromossomo 9 e 22, eventualmente depois chamado de cromossomo Philadelphia ou Ph; Este foi o primeiro gene descrito como responsável por desenvolver câncer e, recentemente possuiu elevada contribuição na elaboração da droga imatinibe, tornando-se a primeira medicação a possuir alvo genético (Barbosa et al., 2015).

Cromossomo Filadélfia, translocação Filadélfia, anomalia Ph são termos que referem-se a uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22, t (9; 22) (q34; q11) a qual está presente nas células hematopoiéticas e ausente nas outras células da constituição humana (Almeida, 2015). Tal abnormalidade acontece na célula estaminal pluripotente, e compreende em sua maioria células com eritrócitos, mielócitos, monócitos e megacariócitos, além de, embora menos frequentemente linfócitos

¹ São Luís, Maranhão, Brasil;

² Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil;

³ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: ddklg377@gmail.com

B e T. O ponto de quebra do cromossoma 9 dá início a uma translocação do oncogene ABL1 em direção a uma região específica do cromossoma 22, o gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*) (Martins, 2016).

MATERIAL E MÉTODOS

Produziu-se este trabalho por meio de revisão bibliográfica de materiais abrigados no BIREME; PubMed e Scielo utilizando como critérios de seleção: Trabalhos publicados entre 2008-2018, escritos em português, inglês e espanhol compreendendo os descritores: Cromossomo Filadélfia; Leucemia; Fisiopatologia, selecionando 43 trabalhos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HEMATOPOIESE

Hematopoiese é o termo que compreende o processo de formação das variadas células sanguíneas, tal processo efetua-se essencialmente na medula óssea presente em ossos longos ou chatos, também presente, entretanto em escala reduzida, em alguns órgãos constituintes ao sistema imunitário sendo eles o baço e os gânglios linfáticos (FRIED, 2009). As Células-Tronco Hematopoéticas (CTHs) são as células responsáveis por gerar todas as diferentes linhagens hematopoéticas compreendendo eritroides, mieloides e linfóides; ainda apresentam a capacidade de reconstituir o processo hematopoético a longo prazo e de forma completa (Gonçalves, 2017).

As CTHs possuem a faculdade de gerar por meio de mitose células-filhas que mantêm suas principais e fundamentais características. Hematopoese é na verdade o termo que corresponde a um conjunto de eventos que abrange três básicas funções fisiológicas sendo elas: Automanutenção do pool indiferenciado de CTHs; Síntese e conservação do pool de células precursoras, isto é, envolvidas com uma linhagem hematológica; e Proliferação/Diferenciação de células precursoras para células diferenciadas e maduras, assim direcionando-se em direção a corrente sanguínea (Hoffbrand et al., 2018).

O processo hematopoético possui um pré-requisito: A presença de um microambiente normal, que possibilite a síntese de fatores essenciais à sobrevivência das células progenitoras, possibilitando as interações entre células de diferentes tipos e acomodar as células em desenvolvimento (Mansur, 2008). O controle da hematopoese necessita da interação célula-célula também como de fatores de crescimento solúveis situados nos inúmeros microambientes formando assim os nichos hematopoéticos. Os fatores de crescimento consistem em glicoproteínas secretadas por células estromais responsáveis pela sobrevivência, proliferação e diferenciação das células hematopoéticas (Hastreiter, 2014). Constitui-se de citocinas e hormônios a fim de ligarem-se a receptores específicos

localizados nas superfícies das células-tronco e células progenitoras assumindo funções modulatórias sobre elas. Tais fatores não executam uma atividade exclusiva, ora atuando na sobrevivência das células-tronco através de certa associação de citocinas, ora influenciando a função de células diferenciadas em outra nova combinação (Fried, 2009).

O resultado dessa associação, pode manifestar-se das seguintes maneiras: Possibilitando a multiplicação e diferenciação de células que dependem de seu estímulo, do contrário morreriam ou continuariam quiescentes; ou: Agindo em sinergismo na proliferação de uma subpopulação específica de células precursoras. Concomitante ao estágio embrionário, as linhagens estromais da AGM sintetizam consideráveis quantidades de fatores estimulantes do crescimento de células-tronco e a formação de precursores hematopoéticos (Costa, 2012). Comumente nesta etapa, a expressão de BMP-4 (*Bone Morphogenic Protein-4*), proteína pertencente a família do TGF- β ; do fator neurotrófico β -NGF (β -*Nerve Growth Factor*); e da quimiocina (C-C) MIP-1 (*Macrophage Inflammatory Protein-1*). No fígado fetal, angiopoietina 2 e 3 e IGFBP-2 (*Insulin Growth Factor Binding Protein-2*) foram observadas possuindo a função de responsáveis em possibilitar a autorrenovação das CTHs, ainda de sua expansão e diferenciação (Kaushansky, 2009). São responsáveis pela secreção de G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) e interleucina 6 (IL-6) os osteoblastos, que ainda estimulam sobrevivência e diferenciação das CTHs, além de sintetizar angiopoietina, trombopoietina, WNT, Nocht, N-caderina e esteopoietina os quais mesmo possuindo seus mecanismos de ação ainda desconhecidos, possuem o papel de regular quantitativamente o CTH no nicho (Fried, 2009).

Visando controlar a mielopoese, responsável pela síntese das hemácias, granulócitos, monócitos e megacariócitos, a IL-3 e o GM-CSF atuam em um amplo espectro de precursores não maturados, ao mesmo tempo em que o G-CSF e M-CSF são essenciais para a gênese de células granulocíticas e monocíticas maduras, respectivamente. Além do que, o GM-CSF impede a migração, estimula a atividade fagocítica e induz a Citotoxicidade Dependente de Anticorpos (*antibody-dependent cytotoxicity*, ADCC) de células como neutrófilos polimorfonucleares. Já o G-CSF estimula a síntese de superóxido e induz a ADCC dos neutrófilos, e o M-CSF ativa macrófagos maduros (Coskun, Hirschi, 2010).

A fim de regular o processo de eritropoese, a eritropoetina possui a função fundamental no desenvolvimento de maturação e apoptose dos precursores da linhagem eritróide. Tal processo é regido pelo teor de O₂ do sangue arterial que irriga as células peritubulares no córtex renal. Ademais, o ligante Kit, a IL-3 e o GM-CSF semelhantemente estão presentes na regulação da proliferação e diferenciação. A linfopoese é mediada principalmente através de interleucinas, a exemplo de IL-7 e IL-6, agindo influentemente na proliferação dos precursores de linfócitos B, ao passo que IL-2, IL-3 possuem maior atividade nos precursores de células T (Duarte et al., 2009).

A diferenciação das células T dá-se no timo, quando *In vitro*, a megacariocitopoese é regulada através de fatores diretamente ligados aos precursores imaturos envolvidos a várias linhagens, dentre eles IL-3, IL-6, GM-CSF e ligante Kit, o quantitativo de precursores megacariocíticos está diretamente ligado com a presença da combinação de tais fatores. Todavia, a diferenciação dos megacariócitos e a síntese plaquetária são controladas *in vivo* pelo quantitativo plaquetário em sangue periférico, o qual não afeta a produção desses fatores. O fator associado a modulação é a Trombopoetina (TPO), sintetizada principalmente por via hepática, atuando por via do receptor pertencente a família das citocinas chamado Mpl (Ribeiro, 2018).

LEUCEMIAS

A leucemia consiste em uma expansão celular clonal que dá-se na etapa da hematopoiese, tendendo a afetar precursores seja da série linfóide ou mielóide, induzindo uma diferenciação celular com proliferação e crescimento incontrolável das células hematopoiéticas e, ainda, uma substituição difusa da medula óssea por células neoplásicas (Goldman, 2009). As classificações leucêmicas dão-se em conformidade com o tipo celular envolvido e o grau de maturação das células com mutações malignas. As leucemias agudas definem-se a partir de sua evolução, relativamente rápida, além da proliferação de células gravemente indiferenciadas. Antagonicamente, as leucemias crônicas possuem como principal característica seu lento crescimento, fugaz evolução e células discretamente indiferenciadas. Levando em consideração as leucemias definidas como agudas ou crônicas, as tais podem ser, ainda, classificadas de acordo com a sua origem. Dividindo-se assim em linfóides e mielóides, chamando atenção ao fato de que as células mielóides originarão aos eritrócitos (hemácias), monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, enquanto que as células linfóides aos linfócitos (Hamerschlak, 2008).

Devido a proliferação das células neoplásicas no âmago da medula óssea existe um suprimento na produção das células hematopoiéticas normais. Devido à redução no número de hemácias e, subsequentemente, da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, os pacientes com leucemia irão apresentar anemia e fadiga. Os pacientes leucêmicos também apresentam problemas de sangramento devida à falta de plaquetas (trombocitopenia). A febre também é uma característica clínica comum e está associada à infecção devido à depleção de neutrófilos (GOMES, 2018). Assim sendo, existem quatro tipos principais de leucemias: Leucemia Linfocítica/Linfóide/Linfoblástica Aguda (LLA) - Leucemia Mielocítica/Mielóide Aguda (LMA) - Leucemia Linfocítica/ Linfóide/Linfoblástica Crônica (LLC) - Leucemia Mielocítica/Mielóide Crônica (LMC) (Wohlfahrt et al., 2015).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

Dentre as mais importantes características clínicas dos pacientes com LLA estão a febre, anemia, fadiga, anorexia e sangramento; Há ainda a dor óssea advinda do comprometimento da medula óssea, sendo um sintoma bem recorrente. Os pacientes leucêmicos apresentam maior quantitativo de células imaturas em sangue periférico, possibilitando sua identificação no hemograma e o diagnóstico final realizado através de punção aspirativa da medula óssea. No que tange ao tratamento preconizado para a LLA, a quimioterapia destaca-se, além de em alguns casos o transplante de medula óssea, objetivando substituir a medula “doente” por uma sadia (Mansur, 2008).

LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA (LMA)

Quanto às suas características clínicas, elas assemelham-se às da LLA, em que os pacientes demonstram febre, anemia, fadiga, no entanto com sangramentos bem mais frequentes nos pacientes com LMA do que com LLA. Seu diagnóstico também é realizado a partir do aspirado de medula óssea, e o seu tratamento possui maior complexidade que da LLA. Por meio da quimioterapia cerca de 60% dos pacientes demonstram remissão completa da doença, contudo, apenas 15 a 30% permanecem livres da doença por 5 anos. Assim sendo, o transplante de medula óssea constitui-se numa boa alternativa no tratamento da LMA (Alves, 2012).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

Tal leucemia possui maior manifestação, sendo quase que exclusiva em pacientes adultos, considerada até como o tipo mais comum nesta faixa etária em países Ocidentais. Tendo média etária de pacientes com 60 anos e discretamente predominantes no gênero masculino. Frequentemente esta leucemia é assintomática, possuindo diagnóstico através de exames de sangue de rotina. Muito raramente os pacientes podem demonstrar anorexia, perda de peso, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. Em cerca de 30% dos pacientes com LLC ocorre uma transformação da leucemia em outras neoplasias linfóides mais agressivas, em tais contextos apresentam tempo de vida de até 1 ano (Hamerschlak, 2008).

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA (LMC)

A LMC também possui maior frequência em pacientes adultos; os sintomas iniciais consistem em perda de peso, fadiga, anorexia. A esplenomegalia é uma manifestação clínica bastante recorrente em pacientes com LMC. Sua evolução é de progressão dilatada, no entanto, após um período variável de 3 anos, cerca de 50% dos pacientes entram numa fase de crise, difícil de ser tratada, culminando num

quadro semelhante à leucemia aguda. O tratamento para a LMC é realizado através de quimioterapia e transplante de medula óssea, principalmente nos casos que entraram na fase de crise (Kantarjian; Cortes, 2014).

CROMOSSOMO FILADÉLFIA

Visando melhor compreender a relação existente entre o cromossomo Filadélfia e as leucemias, em especial a LMC, é de vital importância o entendimento do assim chamado dogma central da biologia molecular, que explica a maneira que nosso material genético (DNA) consegue transformar-se em nosso fenótipo. Fenótipo (aparência) consiste na manifestação visível ou detectável de um genótipo (DNA), a exemplo da cor dos olhos e da pele. Células musculares, do cérebro e da pele provenientes da mesma pessoa possuem o mesmo conteúdo de DNA, mas aparentam ser células distintas. Segundo o Dogma Central da Biologia Molecular, postulado no ano de 1958, o fluxo de informações do código genético segue sempre uma sequência na qual um ácido nucleico forma uma proteína, entretanto o contrário não é possível. Segundo esse dogma, o fluxo da informação genética sempre seguirá o sentido DNA - RNA - Proteínas. Inúmeros elementos conduzem a célula em direção a seus diferentes fenótipos (Silva et al., 2017).

O ser humano possui 46 cromossomos, 22 pares de cromossomos somados aos conhecidos cromossomos sexuais sendo dois X (na mulher) ou um X e um Y (no homem). O Cromossomo Philadelphia (Ph) consiste em uma anomalia genética resultante da translocação (troca) recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, tal evento leva ao desenvolvimento de um novo gene capaz de associar (grudar) o gene BCR com o proto-oncogene ABL. O referido novo gene de fusão é chamado de BCR-ABL. O BCR-ABL presente no DNA é convertido em um RNA de fusão e, este, em uma proteína de fusão bcr-abl. Tal proteína anômala, que é uma proteína quinase, ativa variados eventos intracelulares, avolumando a proliferação da célula, alterando sua adesão e desta forma, permitindo a esta célula anômala obter vantagens proliferativas em relação às células comuns, não portadoras do cromossomo Ph, tal comportamento culmina em uma proliferação da linhagem mielóide, principalmente dos neutrófilos. Além do que, o cromossomo Ph por meio de seu produto, a proteína bcr-abl, possibilita que a célula entre em uma divisão desordenada originando descendentes corrompidos a nível de DNA, permitindo que, à medida que a doença progride, obtenha maior predisposição em transformar-se numa leucemia aguda, situação ainda mais grave e com risco iminente de vida (Zenteno, 2010).

O gene ABL1 é um homólogo do oncogene V-ABL derivado do vírus Abelson causador de leucemia em murganhos. A translocação na LMC em humanos, origina uma justaposição do segmento 5' BCR em 22q11 e do segmento 3' do oncogene ABL (ABL1) em 9q34, formando uma nova

oncoproteína, BCR-ABL com peso molecular de 210kDa (p210BCR-ABL). Tal proteína quimérica possui atividade cinase não controlada, causando uma proliferação em demasia e uma apoptose atenuada das células da LMC. As células estaminais normais, ainda que estejam suprimidas, persistem e reincidem, mesmo seguida de uma terapêutica eficaz (Martins, 2016). A ativação constitutiva da oncoproteína BCR-ABL dá origem ao processo de auto-fosforilação e ativação das vias, a jusante, que controlam a transcrição de genes, a apoptose, a organização do citoesqueleto, a citoadesão e degradação de proteínas inibidoras. Tais vias de transdução de sinal abrangem membros das principais vias de sinalização como RAS (Rat Sarcoma), proteína cinase ativada por mitogénos (MAPK), transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT) e a Phosphatidilinositol-3 cinase (PI3K). Inúmeras interações semelhantes são mediadas pela via de sinalização dos recetores da tirosina cinase e necessitam da ligação do gene BCR-ABL a moléculas adaptadoras de proteínas, a exemplo da GRB-2, CRK-like protein (CRKL), e proteínas com domínios de homologia src (SHC) (Zenteno, 2010).

O gene de fusão BCR-ABL e a oncoproteína de P210 compõem a LMC morfológica típica, em dados enfermos, contudo, a t(9; 22) (q34; q11) pode não ser identificada. Nestes casos há uma resposta à terapêutica, da mesma forma também uma taxa de sobrevivência similar à que ocorre nos casos de Ph+. Relativamente aos pacientes que apresentam Ph- e LMC com o gene BCR-ABL-negativo, o prognóstico é ainda pior, e a LMC é designada como atípica (ALVES, 2017). O rearranjo BCR-ABL é típico da LMC encontrado em aproximadamente 90% destes casos, no entanto é também uma relevante anormalidade na LLA e raramente observado na LMA. Na LLA, a translocação BCR/ABL está associada a um prognóstico extremamente ruim (Ribeiro; Alves, 2018).

Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva ou LLA Ph1 ocorre predominantemente em adultos e está relacionada a uma sobrevida isenta de doença de apenas 10%-20% a despeito de tratamentos quimioterápicos demasiados intensos (HIROKI et al., 2016. Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL é o p190 em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 está presente apenas de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos são identificados. Não observou-se qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial ao comparar os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito possui duas formas de determinação: Podendo de através da técnica de FISH ou pela técnica de biologia molecular (Schaffel; Simões, 2008).

A LLA Ph1 demonstra uma sobrevida global em cinco anos inferior a 20% se utilizar como tratamento os protocolos para LLA. Dentre os escassos casos de cura, estão os pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea (TMO). A utilização em conjunto do imatinibe à quimioterapia resultou em melhora na taxa de remissão completa, elevada taxa de remissão molecular completa, crescimento de pacientes aptos para realizar o TMO, aumento da sobrevida livre de eventos e maior sobrevida global, ainda que o tempo de seguimento seja ainda muito curto. No entanto, a taxa

de recaídas e o aparecimento de mutações do BCR-ABL resistentes ao imatinibe ainda preocupam (Cunha *et al.*, 2015).

A existência de pacientes com LMA Ph1 consiste em um fenômeno raro, sendo descrita em apenas 2% dos casos, em sua maioria estão associados aos subtipos FAB M1 e M2 (Sousa, 2011). Na LMA, há a possibilidade de ocorrerem dois tipos de rearranjo bcr-abl: Um em que existe o envolvimento da região M-BCR e idêntico ao encontrado nos casos de LMC, podendo ser do tipo b3-a2 ou b2-a2 (na presença ou não do exon b3), ambos causam a expressão da proteína p210, possuindo intensa atividade tirosina quinase; o outro tipo é aquele que envolve o primeiro intron do gene BCR ou região m-BCR, com expressão da p1905. Os rearranjos codificam p210, que deixa a LMA indistinguível da LMC em crise blástica mielóide, enquanto a expressão da p190 caracteriza a verdadeira LMA (Mello *et al.*, 2007).

CONCLUSÃO

O cromossomo Ph1 resulta da translocação balanceada entre o gene ABL no cromossomo 9, com o gene BCR no 22, o híbrido resultante (BCR-ABL) codifica uma proteína de fusão anormal contendo atividade tirosina quinase (TK) continuamente ativada na região ABL, responsável pelo desenvolvimento leucêmico. A importância do entendimento mais amplo possível acerca do cromossomo Filadélfia é fundamental para o tratamento de diversas leucemias, visto sua importância não apenas no diagnóstico correto, mas também no desenvolvimento de terapias bem mais efetivas uma vez que ele está diretamente relacionado com toda a fisiopatologia da leucemia, não restrita à LMC como se imaginava, mas de outras também.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida SC (2015). *Leucemia promielocítica aguda: clínica diagnóstico e abordagem*. Tese de Mestrado (Mestrado em Hematologia). Universidade de Coimbra, Coimbra. 95p.
- Alves GVA (2012). *Caracterização hematológica e imunofenotípica em pacientes com leucemia linfoblástica aguda*. Tese de Doutorado (Doutorado em biotecnologia). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 233p.
- Alves J (2017). *Modulação epigenética de genes envolvidos na patogênese onco-hematológica em culturas celulares in vitro*. Dissertação de mestrado (Mestrado em Biotecnologia). Centro Universitario Univates, Lajeado. 103p.
- Barbosa SFC (2015). *Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em belém, estado do pará, amazônia, brasil*. *Revista pan-amazônica de saúde*, 6(3): 43-50.

- Bomfim CC (2014). Avaliação do potencial antileucêmico de adutos aromáticos de morita-baylis-hillman. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 88p.
- Coskun S, Hirschi KK (2010). *Establishment and regulation of the hsc niche: roles of osteoblastic and vascular compartments. Birth defects res c embryo today.* 90(4): 229-42.
- Costa EBO (2012). Caracterização das células-tronco/progenitoras hematopoéticas obtidas de células-tronco embrionárias humanas in vitro em sistema de co-cultivo com fibroblastos de embriões murinos. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 138p.
- Cunha EMT (2015). Incorporation of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of acute philadelphia chromosome-positive lymph. *Rev bras med*, 72(11).
- Duarte ASS (2009). Caracterização molecular e funcional de ankhd1 na hematopoese normal e neoplásica. Tese de Doutorado (Fisiopatologia Médica). Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 193p.
- Fried W (2009). *Erythropoietin and erythropoiesis. Exp hematol.*, 37(9): 1007-1015.
- Goldman JM (2009). Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*, 37(4): 195-197.
- Gomes ARVS (2018). *Células endoteliais progenitoras: interesse do seu estudo na hemato-oncologia.* Tese de doutorado. Universidade de Lisboa, Lisboa. 46p.
- Gonçalves AD (2008). *Caracterização das células natural killer (nk) circulantes no sangue periférico precocemente após o transplante de células-tronco hematopoéticas.* Dissertação de mestrado (Ciências médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 60p.
- Hamerschlak N (2008). *Leucemias e linfomas.* Temas em psico-oncologia, 1 Ed. Editora: Summus, São Paulo. 92p.
- Hamerschlak N (2008). Leukemia: genetics and prognostic factors. *Jornal de pediatria.* 84(4): S52-S57.
- Hastreite AA (2014). *Avaliação de aspectos regulatórios da hematopoese em desnutrição proteico-energética experimental: papel das células endoteliais derivadas das células tronco mesenquimais medulares.* Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 105p.
- Hiroki C (2016). Acute lymphoblastic leukemia and regulatory t cells: biomarkers and immunopathogenesis. *Current immunology reviews*, 12(1): 14-19.
- Hoffbrand AV, Moss PAH (2018). Fundamentos em hematologia de hoffbrand. *Artmed editora*, porto alegre, 7: 22-23.
- Kantarjian H, Cortes J (2014)- *chronic myeloid leukemia. Fifth edition* ed. [s.l.]: elsevier inc., 28: 20-22.
- Kaushansky K (2009). Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology am soc hematol educ program*, 147-152.

- Lopes TC (2012). Leucemia linfóide aguda e avaliação da expressão anômala mieloide no prognóstico de crianças e adolescentes do maranhão. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Maranhão. São Luís. 75p.
- Mansur MB (2008). Mutações do gene notch e outras alterações moleculares relacionadas à etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem t (lla-t). Dissertação de mestrado. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro. 102p.
- Martins SVR (2016). Cromossoma philadelphia e leucemia: biologia e terapêutica. Dissertação de mestrado. Universidade de Coimbra, Coimbra. 30p.
- Mello MRB (2007). Avaliação imunofenotípica, estudo do índice de dna e de alterações moleculares em células blásticas de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda diagnosticados na fundação hemope. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 152p.
- Ribeiro EKM, Alves GSA (2018). Painel das mutações para as síndromes mieloproliferativas. Programa de iniciação científica-pic/uniceub-relatórios de pesquisa, ed 4 uniCEUB, 25-26p.
- Ribeiro RS (2018). Investigação do efeito da inibição farmacológico de igf1r-irs1/2 no fenótipo de células leucêmicas bcr-abl1+. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 126p.
- Schaffel R, Simões BP (2008). Leucemia linfoblástica aguda filadélfia positiva. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 30(Supl 1): 52-58.
- Silva AA. (2017) Conceitos e transposição didática de genótipo e fenótipo: uma análise de livros didáticos. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel. 122p.
- Sousa DGM (2011) Caso de leucemia aguda agressiva com características clínico-patológicas distintas de leucemia mieloide crônica em fase blástica. Dissertação de mestrado. Instituto de ciências medicas Abel Salazar. Porto. 16p.
- Wohlfahrt AB (2015). The importance of immunophenotyping by flow cytometry in distinction between hematogones and b lymphoblasts. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, 51(1): 7-12.
- Zenteno ME (2010). Relação entre o oncogene bcr-abl e os receptores de tipo toll (tlr). Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 78p.

Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos

Recebido em: 04/07/2020

Aceito em: 17/07/2020

 10.46420/9786599120879cap5

Maria Cristiane Aranha Brito^{1*} 

Luciana Patrícia Lima Alves Pereira² 

Fernanda Oliveira Sousa Araruna^{2,3} 

Felipe Bastos Araruna² 

Joyce Pereira Santos⁵ 

Mariana Oliveira Arruda¹ 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo^{2,3,4} 

Andressa Almeida Santana Dias¹ 

Flavia Maria Mendonça do Amaral Neiva² 

Marilene Oliveira da Rocha Borges² 

Antonio Carlos Romão Borges² 

Denise Fernandes Coutinho² 

INTRODUÇÃO

Em função da rica biodiversidade brasileira, estudos que fomentam a descoberta de novas propriedades são de extrema importância e constituem ferramentas da bioprospecção, que é um termo, atualmente empregado para designar uma atividade exploratória que objetiva identificar nos recursos biológicos, componentes que possam ser empregados para o desenvolvimento de produtos de interesse comercial, como para a indústria química, farmacêutica, cosmética e/ou alimentar (Azebedo, 2003; Berlinck, 2012; Brasil, 2015).

Estudos envolvendo bioprospecção possuem ampla relevância, e vem sendo objeto de diversos grupos de pesquisa no mundo inteiro. Considerando que desde os primórdios das civilizações, plantas são usadas para fins medicinais, a bioprospecção de espécies vegetais apresenta grande potencial para descoberta de substâncias ou produtos de grande interesse para a sociedade, principalmente para o desenvolvimento de novos medicamentos pelas diversas atividades biológicas que as espécies podem apresentar (Astolfi Filho; Silva; Bigi 2014). Essas substâncias presentes nos vegetais podem ser extraídas

¹ Faculdade Maurício de Nassau, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

³ Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil.

⁴ Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

⁵ Instituto de Ensino Superior Franciscano, Paço do Lumiar, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: tiane91@hotmail.com

e utilizadas na forma natural ou servir de base para a síntese de moléculas como o ácido acetilsalicílico, popularmente conhecido como Aspirina®, amplamente empregada para o alívio de dores, principalmente de origem reumáticas que é derivada da salicina, substância extraída da casca da espécie *Salix alba* (Pereira, 2009; Pimentel et al., 2015).

Medicamentos bastante conhecidos na alopátia convencional tiveram seus princípios ativos descobertos a partir de bioprospecção envolvendo espécies vegetais, como é o caso da escopolamina, que possui efeitos antiespasmódicos e anticolinérgicos oriundos de espécies do gênero *Datura*, morfina extraído do ópio da *Papaver somniferum* pilocarpina que antes de ser sintetizada pelas japoneses era obtida de *Pilocarpus jaborandi*, usada na fabricação de colírios para o tratamento do glaucoma e digoxina, oriunda de *Digitalis purpurea*, utilizada como agente cardiotônico (Funari; Ferro, 2005).

Dessa forma, estudos de bioprospecção são cada vez mais frequentes como ferramenta para descoberta de novos fármacos apresentando atividades farmacológicas diversas como anti-inflamatórias, antimicrobianas, antioxidante, dentre outras que estão intimamente relacionadas aos metabólitos presentes nas espécies vegetais. Diversas pesquisas vêm ganhando destaque na literatura científica como por exemplo tem-se a avaliação das atividades antioxidante e antimicrobiana, além da análise química de teor de polifenóis e flavonoides totais das espécies *Bathysa australis*, *Piper corcovadensis*, *Siparuna brasiliensis*, *Picramnia sp.*, *Piper richardiifolium*, *Eugenia cf. cerasiflora* (Souza et al., 2013); pesquisa de substâncias bioativas presentes nos extratos de fungo endofíticos associados a espécie *Eremanthus erythropappus* (Pinto, 2016) e atividade anti-helmíntica de espécies vegetais do Cerrado maranhense (Oliveira, 2017).

A variabilidade de metabólitos secundários presentes nos vegetais ocorre pelas complexas rotas do metabolismo secundário que são via acetato-mevalonato, acetato malonil, via ribulose-5P e a rota shiquimato (Cipriani et al., 2012), que originam classes de metabólitos tais como terpenoides, alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas, catequinas, taninos, antocianidinas dentre outras (Araujo; Costa; Chaves, 2013). É importante ressaltar que rotas do metabolismo primário como ciclo de Krebs podem formar metabólitos secundários com alcaloides e glicosídeos cianogênicos. Certos metabólitos primários podem também ser originários de rotas do metabolismo secundário (Simões et al., 2017). Esses metabólitos presentes nas espécies vegetais podem conferir finalidades terapêuticas, como é o caso do lapachol e seus derivados que são naftoquinonas presentes em espécies pertencentes ao gênero *Tabebuia*, que compreende a espécie denominada popularmente de ipê (Duarte; Mota; Almeida, 2014). Geralmente, usada para finalidades como cicatrização, anti-inflamatório, antimicrobiana, entre outras atividades que requerem maior atenção na sua utilização, a fim de garantir o uso seguro e racional (Póvoas, 2015).

BIOPROSPECÇÃO DE NOVOS AGENTES TERAPÊUTICOS ANTIMICROBIANOS

Estudos de bioprospecção realizados com espécies do Cerrado brasileiro com propriedades antimicrobianas constataram que das 107 espécies selecionadas, 13 foram testadas e apresentaram atividade frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Silva et al., 2014).

Fármacos antimicrobianos são definidos como drogas que podem ser obtidos de origem natural ou sintetizados, também conhecidos como quimioterápicos, que atuam sobre os microrganismos com a finalidade de impedir sua proliferação (Estrela, 2018). Essa é uma das principais classes de fármacos prescritas no ambiente hospitalar, onde seu uso pode ser profilático e/ou curativo, aumentando o tempo de permanência do indivíduo no ambiente hospitalar, o que vem a onerar os serviços de saúde, uma vez que aumentará o tempo de internação (Rodrigues; Bertoldi, 2010; Zimmerman, 2010).

Além do custo, o uso indiscriminado de antimicrobianos, geralmente fomentado por diagnósticos inconclusivos e excesso de propaganda, é um dos fatores que mais ocasiona resistência microbiana, ocasionando o surgimento de bactérias multirresistentes, levando a um problema de saúde pública, uma vez que a terapêutica convencional pode não apresentar-se mais eficácia frente ao microrganismo (Loureiro et al., 2016).

Defender-se de agentes antimicrobianos é uma estratégia encontrada pelos microrganismos para manter-se vivo nas células que infectam, utilizando mecanismos e/ou estruturas anatômicas e fisiológicas para conferir sua proteção frente ao antibiótico/quimioterápico (Antônio et al., 2009). Os principais mecanismos de resistência principalmente microbiana a antibióticos são: destruição enzimática do antibiótico, redução da permeabilidade celular do antibiótico, presença de bombas de efluxo para os antibióticos na superfície do patógeno, alterações no receptor do antibiótico na superfície da célula, sendo que as bactérias Gram-positivas como a espécie *S. aureus* e o gênero *Enterococcus* são as que apresentam maior resistência aos antibióticos convencionais (Loureiro et al., 2016).

A parede celular bacteriana é de fundamental importância para a manutenção da sua integridade, apresentando certa flexibilidade permitida por ligações cruzadas que são favorecidas pela presença do peptidoglicanos (Baptista, 2013).

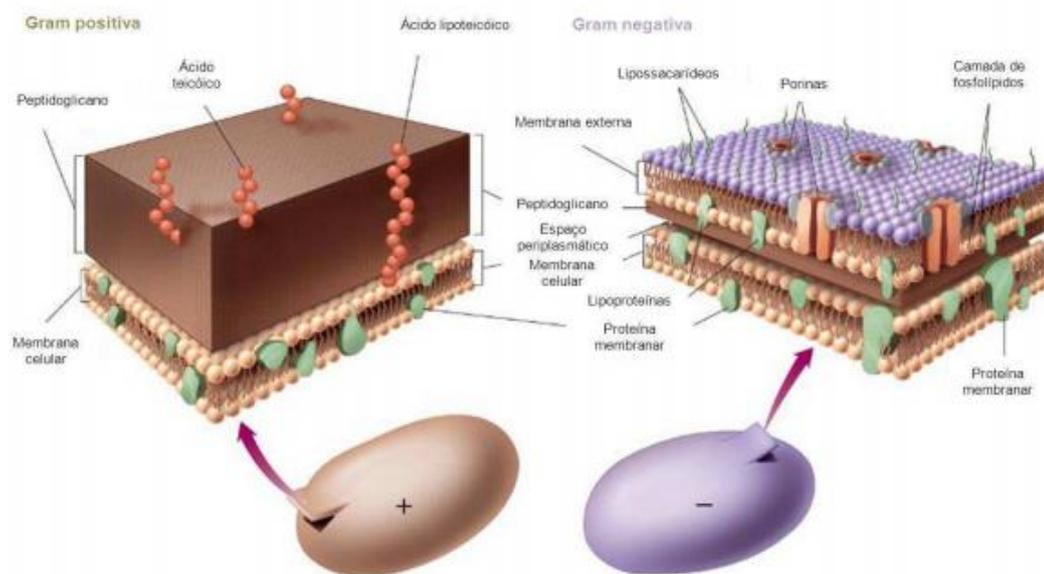


Figura 1. Diferenças existentes entre a parede celular de uma bactéria gram-positiva e gram-negativa. Fonte: Baptista (2013).

Considerando a importância de determinados microrganismos que vem desenvolvendo resistência à antibióticos convencionais e levando-se em conta a importância da descoberta de novos fármacos capazes de deter infecções provocadas por esses seres, serão discutidas as principais bactérias e fungos pesquisadas em estudos de bioprospecção.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O gênero *Staphylococcus* é formado por cocos Gram-positivos, medindo cerca de 0,5 a 1,5 μm , podendo apresentar-se em formas únicas, em pares, tétrades ou ainda em formato de cacho de uva, do qual originou o nome do gênero (Figura 2). São conhecidos por serem microrganismos causadores de inflamações e infecções simples como espinhas, furúnculos além de infecções mais graves como pneumonia e sepsis (Santos et al., 2007; Cervantes; García; Salazar, 2016). Pertencente à família Micrococcae juntamente com os gêneros *Planococcus*, *Micrococcus* e *Stomatococcus*, o gênero *Staphylococcus* possui 33 espécies, sendo 17 certamente de isolados clínicos (Santos et al., 2007).

Como relatado por Loureiro et al. (2016), as bactérias Gram-positivas, como exemplo *S. aureus*, foram as primeiras estirpes produtoras de penicilinas, levando ao aparecimento de novos quimioterápicos, como a meticilina e outras penicilinas semissintéticas.

Os representantes do gênero estão amplamente distribuídos na microbiota da pele, conjuntiva, cavidades nasais, intestino bem como no trato urinário, onde geralmente são distinguidos de outros gêneros através da prova da catalase positiva. Cerca de 60 espécies e subespécies já foram descritos na literatura, além das correlações genealógicas e filogenéticas existentes (Paim, 2013).

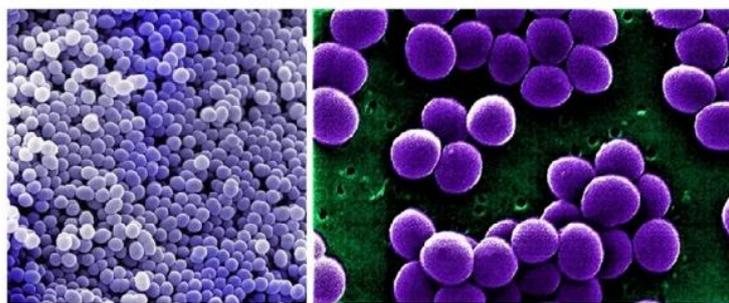


Figura 2. Gênero *Staphylococcus*, representado por cocos Gram-positivos, aos pares ou agrupados como cachos de uva. Fonte: Dabul et al., 2018

Pode ser considerado um gênero com bastante resistência, uma vez que apesar de não ser esporulado, imóveis, apresentam certa resistência ao calor, podendo sobreviver por até meses em amostras secas e ainda suportam ambientes halofílicos (Brasil, 2004). Os representantes do gênero *Staphylococcus* medem cerca de 0,5 a 1,5 μm de diâmetro e foram identificados pela primeira vez de isolados clínicos cirúrgicos, e podem ser as principais causadoras de infecções piogênicas (Santos et al., 2007).

S. aureus é um dos principais microrganismos causadores de infecções nosocomiais, podendo ser transmitida entre pessoas através de fômites ou contato. De modo geral, o microrganismo desenvolveu estratégias de virulência para escapar do sistema imunológico humano, como uma série de proteínas de superfície, enzimas, biofilme, cápsulas, hemolisinas, superantígenos e toxinas que apresentam ação citolítica (Cervantes; García; Salazar, 2016). Esse microrganismo ganhou destaque principalmente na década de 80, com o aparecimento de surtos em berçários e unidades de terapia intensiva, sendo considerados causadores de infecções hospitalares; o destaque desse patógeno dá-se por apresentar resistência a antibióticos usuais como meticilina e oxacilina, necessitando de terapias mais desenvolvidas, como a vancomicina e teicoplanina (Lima et al., 2015). Esse mecanismo de resistência ocorre por serem considerados codificadores de proteínas ligadoras de penicilinas, que além de auxiliar na síntese de parede celular bacteriana, tornam-se alvos para ação de antibióticos; com o mecanismo de resistência, produz proteína ligadora de penicilina (PLP) alteradas, o que confere resistência não só a meticilina ou oxacilina (MRSA), mas a todos antibióticos betalactâmicos (Gelatti et al., 2009; Lima et al., 2015).

Diante desses mecanismos de resistência microbiana a antibióticos convencionais, é fomentado o uso racional desses medicamentos, gerando problema de saúde pública, pois fomenta o desenvolvimento de epidemias, principalmente no pós-operatório, devido à dificuldade de controle das infecções provocadas por esses microrganismos (Santana et al., 2014; Carvalho et al., 2018).

ESCHERICHIA COLI

Pertencente à família Enterobacteriaceae, o gênero *Escherichia* representa grande relevância quando a sua patogenicidade, causando doenças entéricas, principalmente em crianças. É considerada uma bactéria Gram-negativa, porém apresenta comensalismo com muitas espécies, dentre elas o ser humano (Figura 3). Dentre os tipos de *E.coli*, possui seis patótipos, com diferentes mecanismos de virulência, causando diferentes patologias, como por exemplo, a síndrome hemolítico-urêmica (Drumond et al., 2018).

Possuem mecanismos de defesa como adesinas, fimbrias, afimbrias, toxinas e invasinas, que culminam em causar infecções do trato gastrointestinal diarreio gênicas, como *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* aderente difusa (DAEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) ou *E. coli* produtora da toxina de Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* enteroinvasora (EIEC) (Sousa et al., 2016).



Figura 3. *Escherichia coli* em comensalismo com o organismo humano. Fonte: Loope, 2019.

Assim como *S. aureus*, *E. coli* apresenta PLP (Proteína Ligadora de Penicilina), que apresentam diferentes afinidades por antibióticos β -lactâmicos. Na *E. coli*, a maior PLP apresenta ligações do tipo covalente e englobam as transpeptidases responsáveis pela síntese do peptidoglicano, presente na parede celular da bactéria conferindo a forma de bastonete e sustentação, onde uma vez inibidas, leva a formação de esferoplastos que rapidamente causam lise bacteriana (Baptista, 2013).

CANDIDA ALBICANS

O gênero *Candida*, pertencente à família Blastomycetes, é considerado por ser microrganismo comensal, que geralmente pode se fazer presente na pele, vagina e trato gastrintestinal, podendo apresentar-se como oportunista em casos de falhas no sistema imune (Bezerra, 2015).

Vários fatores podem estar relacionados ao aumento de infecções causadas pelo gênero *Candida*, como aumento do número de transplantes, tratamento do câncer, epidemia pelo vírus HIV, bem como o advento da nutrição parenteral, insuficiência renal e hemodiálise (Lepak; Andes, 2011; Leibundgut; Wüthrich; Hohl, 2012).

Compreende cerca de 150-200 espécies, sendo consideradas as mais importantes do ponto de vista clínico são: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis* (Vieira; Santos, 2017). É considerado um agente causador de infecções nosocomiais, a candidíase supera os índices de infecções causadas por bactérias Gram-negativas (Santos, 2018).

Candida albicans dentre as espécies é considerada a mais importante e prevalente. Habita geralmente no trato gastrintestinal e em regiões de mucosas, como boca e vagina, também ser considerada um fator de risco para pacientes imunocomprometidos, como os portadores do vírus HIV (Lepak; Andes, 2011).

Na morfologia, o gênero *Candida* é formado por organelas citoplasmáticas, membrana e parede celular, que possui estruturas de adesão, que se fixam nas células do hospedeiro aumentando sua patogenicidade (Ruiz et al., 2006).

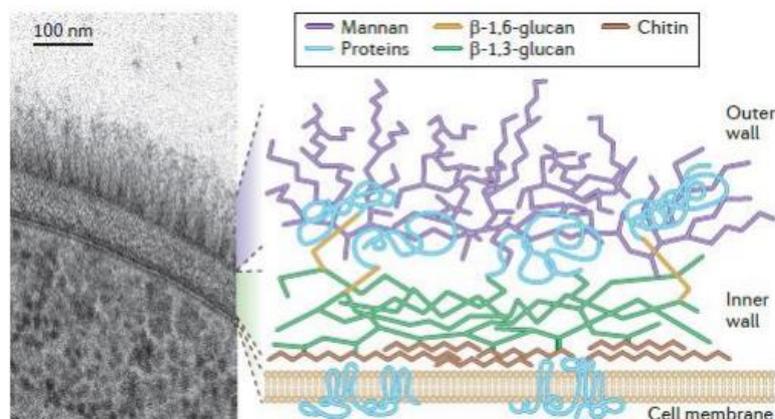


Figura 4. Estrutura da parede celular de *Candida albicans*. Fonte: Gow et al. 2012

Desse modo, é possível observar que a necessidade de novos agentes antimicrobianos no mercado é crescente, uma vez que é notório os problemas gerados por parte da resistência microbiana, seja bactéria gram-positiva, gram-negativa ou leveduras, havendo, portanto a busca constante por novas substâncias com potencial terapêutico, que podem ser explorados principalmente através da análise de substâncias presentes em extratos brutos de plantas medicinais (Firmo, 2018).

BIOPROSPECÇÃO DE AGENTES MOLUSCICIDAS

A esquistossomose, conhecida popularmente como barriga d'água, é uma doença de veiculação hídrica que possui como vetor transmissor o caramujo do gênero *Biomphalaria*, sendo o homem o hospedeiro definitivo (Figura 5). Pode variar entre quadro agudo por vezes assintomático ou crônico, em três fases distintas (intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica), podendo levar o paciente a óbito (Silva et al., 2008; Pordeus et al., 2008; Brasil, 2014; Rocha et al., 2016). A transmissão ocorre devido ao contato direto das cercárias com o homem, que nessa cadeia apresenta-se como hospedeiro definitivo. O contágio se torna bastante susceptível, uma vez que as pessoas utilizam a água desses locais para tomar banho, lavagem de roupas ou para atividade pesqueira (Pordeus et al., 2008).

Os caramujos do gênero *Biomphalaria* são vetores de grande relevância para a saúde pública, pois representa o hospedeiro intermediário do helminto *Schistosoma mansoni*. Esses animais são pertencentes ao Filo Molusco, Classe Gastropoda, Subclasse Basommatophora e Família Planorbidade, que geralmente apresentam concha discoidal arredondada, com giro central em ambos os lados, podendo ser encontrados nos países da América, como no Brasil (Pereira, 2013).

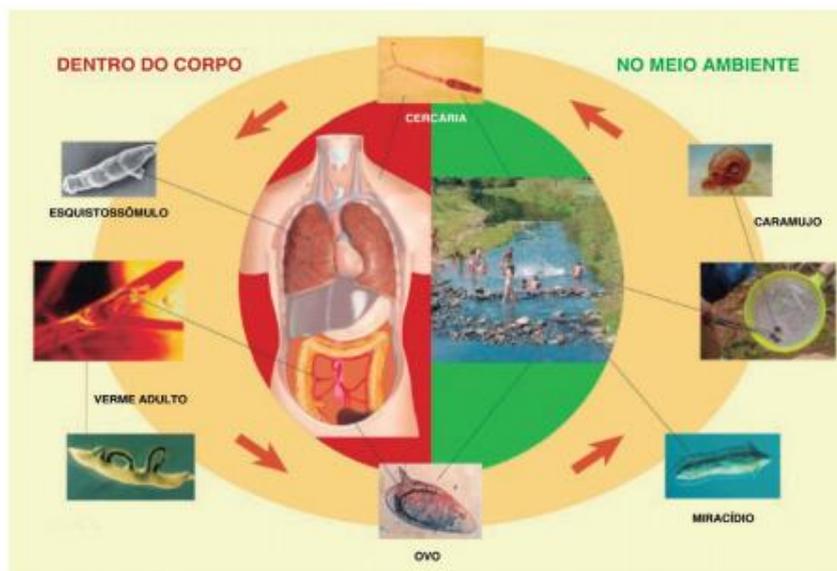


Figura 5. Ciclo biológico do *Schistosoma mansoni*. Fonte: Brasil, 2014.

A forma aguda da doença é considerada similar à doença do sono quanto à sintomatologia, uma vez que ocorre cerca de 36 horas após o contato com águas que apresentam caramujos contaminados pelo parasito *Schistosoma mansoni*. Ocorrendo a penetração das cercárias, haverá o aparecimento de sintomas como eosinofilia em sangue periférico, reação alérgica cutânea e sintomas inespecíficos, incluindo febre, urticária, calafrios, diarreia, emagrecimento ou ainda um quadro semelhante a sepsse, podendo levar o paciente a óbito, o que torna essa forma a mais grave (Silva et al., 2008).

A fase crônica pode dá-se com uma carga parasitária baixa, ou ainda variar de acordo com a susceptibilidade de cada indivíduo, seu comprometimento imunológico, pode dar origem a manifestações clínicas variáveis, bem como desenvolver outras formas, como forma renal (aparecimento de lesão glomerular), ectópica (atinge órgãos fora do sistema porta, como ovários, testículos, retina, pele), neurológica (esquistossomose medular) e vasculopulmonar (hipertensiva e cianótica), normalmente presente em pacientes portadores da esquistossomose hepatoesplênica (Silva et al., 2008; Brasil, 2009).

Por ser caracterizada como uma endemia, a esquistossomose é perpetuada pela ausência de saneamento básico adequado, representando uma doença comum em regiões de pobreza e baixo desenvolvimento econômico, o que faz dela um grave problema de saúde pública, além de ser considerada uma doença negligenciada (Pereira et al., 2017). Proliferou-se em países da África, Ásia e América do Sul, sendo o Brasil considerado o país com inúmeros casos, como pode ser observado na Figura 6 (Brasil, 2014).

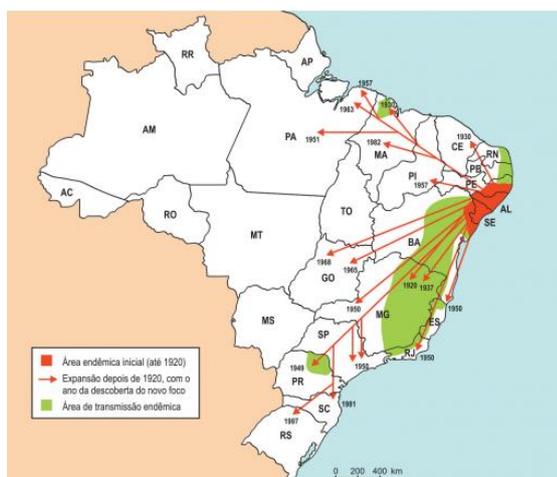


Figura 6. Distribuição da esquistossomose mansônica no Brasil. Fonte: Brasil, 2014.

No Brasil, a esquistossomose afeta cerca de 2 a 8 milhões de pessoas, e desses cerca de cinco milhões estão distribuídos pelos estados do sudeste e nordeste, como mostra a Figura 6 (Melo et al., 2019). A esquistossomose no Maranhão é conhecida desde 1920 e, dos 217 municípios do Estado, a doença se manifesta endêmica em 20 e focal em 27 municípios, distribuídos mais precisamente na região zona do litoral norte e baixada maranhense (Mendes, 2019).

Em relação ao diagnóstico da doença, este dá-se através do exame parasitológico de fezes, sendo considerado o método Kato-Katz mais usual, principalmente em áreas endêmicas, uma vez que, além de identificar, permite fazer a contagem de ovos nas fezes (Brasil, 2014).



Figura 7. Caramujo da espécie *Biomphalaria glabrata*. Fonte: Soares, 2019.

O tratamento da esquistossomose, quando não há complicações, consiste na terapia medicamentosa específica para cura da infecção, que apresenta o mesmo arsenal terapêutico para a fase aguda e crônica, sendo o praziquantel e oxamniquine (Brasil, 2014). O controle do caramujo facilita no controle da transmissão da doença, visto que se constitui o vetor transmissor no ciclo epidemiológico (Pereira, 2013; Barbosa et al., 2015). Nesse contexto, agentes moluscicidas são usados com a finalidade de combater o vetor por parte dos programas de controle da esquistossomose, como pode ser encontrado no mercado uma variabilidade desses produtos, dentre esses, pode-se citar: como o sulfato de cobre, Gramaxone®, hidróxido de cálcio, o N-tritilmorfolina (Frescon®) e o mais popular entre os moluscicidas, a niclosamina (Bayluscid®) (Cantanhede et al., 2010).

Apesar da funcionalidade desses agentes moluscicidas, esses produtos não apresentam segurança adequada para o ecossistema local, uma vez que esses produtos são lançados nos criadouros do caramujo *B. glabrata*, além de interferir diretamente nos ecossistemas, como também ocasionar em efeitos de toxicidade residuais para a comunidade locais, uma vez que nenhum deles é isento de toxicidade (Alfonso-Neto et al, 2010; Pereira, 2013; Ribeiro, 2016).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) os moluscicidas podem ser de origem sintética e natural e desse modo, a busca por novos agentes torna-se constante, uma vez esses produtos oriundos de espécies vegetais, irão oferecer menores riscos para os ecossistemas locais bem como para as comunidades (Cantanhede et al., 2010; Ribeiro, 2016). Nesse sentido, estudos de bioprospecção na busca desses agentes oriundos de espécies vegetais da flora brasileira apresentam grande relevância (Cantanhede et al., 2010; Pereira, 2013; Ribeiro, 2016; Pereira et al., 2017; Leite, 2019).

BIOPROSPECÇÃO DE AGENTE LARVICIDA

Arboviroses são caracterizadas por doenças ocasionadas pelos chamados arbovírus, que são transmitidos através de artrópodes, que podem ser carrapatos ou insetos. Atualmente, as principais

arboviroses são transmitidas pelas fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, como exemplos mais importantes tem-se a dengue, zika vírus, febre chikungunya e febre amarela urbana (Figueredo et al., 2017).

Pertencente a família Culicidae, o mosquito *Aedes aegypti*, no seu ciclo de vida, passa pelos estágios de ovo, larva e pupa até chegar na fase adulta (Figura 8), e vem sendo objeto de vários estudos por ser o vetor transmissor de várias arboviroses de importância médica (Brasil, 2015).

Inicialmente, foi descrito no Egito e se propagou pelas regiões da Etiópia, acompanhando a migração do homem pelo mundo, sendo de fácil adaptação no ambiente urbano, podendo ser facilmente levado por meios de transportes, conseguindo sobreviver bem em regiões subtropicais e tropicais (Dias et al., 2013).

Pela ausência de vacina para as principais viroses transmitidas pelo mosquito *A. aegypti*, seu controle na natureza é considerado a principal forma de evitar a transmissão e propagação dessas doenças (Lima-Camara, 2016). Apesar de essas viroses possuírem cura, a capacidade de virulência da forma aguda pode levar incapacitação por dias ou semanas, e ainda ocasionar no desenvolvimento de síndromes que podem levar a incapacidades permanentes, além da morte em casos graves (Teich et al., 2017).

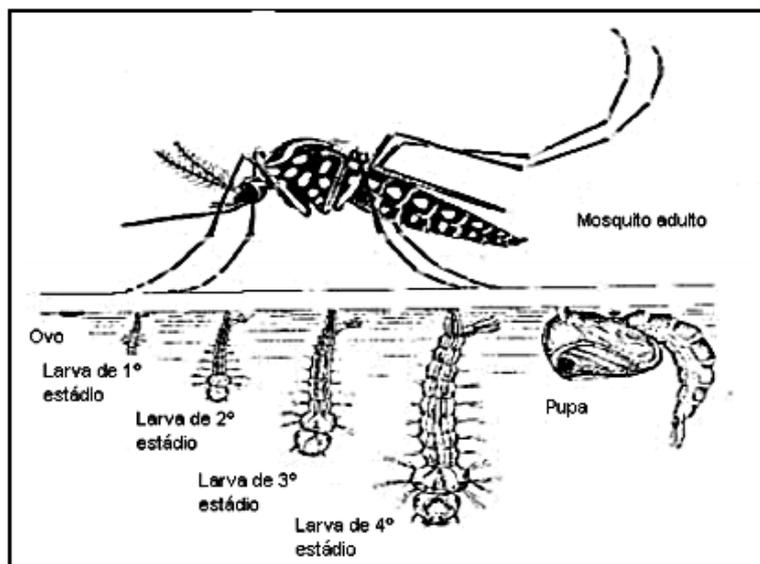


Figura 8. Fases do desenvolvimento do mosquito *Aedes aegypti*. Fonte: Brasil, 2015.

A dengue é a mais conhecida dessas arboviroses, possui quatro sorotipos (DEN1, DEN2, DEN3, DEN4) (Santos et al., 2016); podendo se manifestar na forma clássica e hemorrágica. Clinicamente, apresentam quadro de febres intensas, dores musculares, dor retro orbital, prurido cutâneo, dores nas articulações, podendo complicar para a forma hemorrágica, onde há o aparecimento de sangramento e choque, o que pode levar o paciente a óbito (Brasil, 2020a).

A febre chikungunya, foi o nome dado para designar a doença “daqueles que se dobram”, como é conhecido na Tanzânia e Moçambique, pode ser transmitida tanto pelo *A. aegypti* e *Aedes albopictus* onde primeiro houveram relatos da arboviroses. Tal designação está relacionada a principal queixa clínica da doença, que consiste na artralgia. Os demais sintomas aparentam serem semelhantes aos da dengue, como febre, dores, náuseas, fadiga, podendo agrava-se principalmente em pacientes portadores de outras comorbidades. Pode ocorrer a transmissão vertical, em cerca de 50% dos casos, e 90% desses evolui para formas graves; porém é necessário ressaltar que não há relação entre quadros da virose e teratogênese (Brasil, 2017).

Inicialmente, confundido com a dengue e a febre chikungunya, o zika vírus, também é transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. Apresenta sintomas parecidos com a Dengue, e assim como a febre chikungunya, pode ocasionar em complicações gravíssimas em gestantes, uma vez que o zika vírus foi encontrado no líquido amniótico de gestantes, o que pode ocasionar em serias complicações neurológicas para o feto, como a microcefalia (Brasil, 2017). A síndrome de Guillain Barré também é uma complicação que pode ser oriunda da dengue, febre chikungunya e zika vírus (Brasil, 2020b)

Diante dessa situação, políticas de enfrentamento no combate ao vetor estão cada vez mais em evidência, onde é necessário ressaltar que conhecer sobre sua biologia bem como seus hábitos, é de fundamental importância para auxiliar no seu controle (Rosa, 2016). Nos últimos anos, a disseminação do mosquito vem se tornado cada vez mais frequente, seja por uma dispersão geográfica maior, associado ao crescimento da população, disseminação dos meios de transportes ou ainda modificações moleculares que o vetor pode sofrer frente aos inseticidas convencionais (Pereira et al., 2017).

De uma forma geral, o combate do mosquito *A. aegypti* pode ocorrer através de suas formas intermediárias, como a larva e a pupa, com a finalidade de reduzir a que estes cheguem a fase adulta, diminuindo o risco de transmissão (Dias et al., 2013; Fonseca et al., 2019). Na atualidade, o controle é feito através de inseticidas organofosforados e piretróides, dentre eles, o temefós, usado há mais de 30 anos no Brasil, e vem sendo questionado tanto quanto a eficácia, uma vez que as larvas estão se tornando cada vez mais resistentes como bem ao seu potencial de toxicidade (mutagenicidade e carcinogenicidade) em seres vivos (Diniz et al., 2014; Melo et al., 2018). O Diflubenzuron, também da classe dos organofosforados, vem sendo utilizado em substituição ao temefós (Gomes, 2014).

Nesse contexto, a necessidade de novas substâncias com potencial larvicida torna-se de fundamental importância, o que deve ser fomentado a busca dessas substâncias em espécies vegetais (Dias et al., 2013; Guissoni et al., 2013; Gomes et al., 2015). E desse modo fomentar a busca por novos estudos em espécies dos diversos biomas brasileiros principalmente plantas aromáticas que podem ter

uma possível utilização farmacológica (ou biotecnológica) como a espécie *Mesosphaerum suaveolens* (L.) Kuntze (Luz et al., 2020).

CONCLUSÃO

Diante o exposto foi possível concluir que pesquisas envolvendo bioprospecção são de fundamental importância com espécies vegetais, visto que fomentam a descoberta de insumos farmacológicos promissores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antonio NS, Oliveira AC, Canesini R, Rocha JR. (2009). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 7 (12): 307-327.
- Afonso-Neto IS; Bessa EA; Soares GLG (2010). Avaliação da atividade moluscicida do látex de três espécies de *Euphorbia* (Euphorbiaceae) sobre *Leptinaria unilamellata* D’Orbigny, 1835 (Gastropoda -Subulinidae). *Rev. Bras. Pl. Med.*, Botucatu, 12(1): 90-95.
- Araujo MRS, Costa LPS, Chaves MH (2013). Análise fitoquímica das folhas de espécies da família Bignoniaceae. 53º Congresso Brasileiro de Química. ISBN: 978-85-85905-06-4.
- Astolf Filho S, Silva C da, Bigi MF (2014). Bioprospecção e biotecnologia. *Parc. Estrat.* Brasília, 19(38): 45-80.
- Azevedo CMA (2003) Caderno nº. 17 Bioprospecção – Coleta de Material Biológico com finalidade de explorar os recursos genéticos. São Paulo. .35p.
- Baptista MGF (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde Lisboa. 51p.
- Barbosa CS, Souza ATOF, Leal OBN, Gomes ECS, Araujo KCGM, Guimarães RJPS (2015) Turismo de risco para Esquistossomose Mansônica em Porto de Galinhas. *Ver Pan-AmazSaude*, 6(1): 51-58.
- Berlinck RGS (2012). Bioprospecção no Brasil: um breve histórico. *Cienc. Cult*, 64(3).
- Bezerra APDBTCC (2015) Avaliação da atividade antifúngica de fitoconstituintes contra *Candida albicans*.
- Brasil (2002). Fundação Nacional de Saúde. *Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento Série A Normas e Manuais Técnicos, nº 176*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. 20p.

- Brasil (2004). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Deteção e Identificação de Bactérias de Importância Médica, Módulo V*. Brasília: ANVISA/ Ministério da Saúde. 95p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_5_2004.pdf
- Brasil (2009). Centro de Vigilância Epidemiológica. *Esquistossomose mansônica. Informe Técnico*, São Paulo. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-devigilanciaepidemiologica/areas-devigilancia/doencas-transmitidas-por-agua-ealimentos/doc/2009/2009informe_esquisto.pdf
- Brasil (2011). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira*. Brasília: ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopéia_Brasileira.pdf/c76283eb-29f6-4b15-8755-2073e5b4c5bf
- Brasil (2014). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Programa de Controle da Esquistossomose [Internet]*. Brasília: ANVISA/DATASUS/Ministério da saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>
- Brasil (2014). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica das doenças transmissíveis. *Vigilância da Esquistossomose Mansonii*. Brasília: Ministério da Saúde. b144 p.
- Brasil (2015). Marco da Biodiversidade; Lei de Acesso ao Patrimônio Genético. Diário oficial da união. Lei N° 13.123, de 20 de Maio de 2015. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2015/lei-13123-20-maio-2015-780834-norma-pl.html>
- Brasil (2015). Secretaria de Estado da saúde superintendência de vigilância em saúde. Diretoria de vigilância epidemiológica gerência de vigilância de zoonoses e entomologia. *Guia de orientação para treinamento de técnicos de laboratório de entomologia*. Santa Catarina. 74p. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/capacitacao/guia-orientacao-treinamento-detecnicos.pdf>.
- Brasil (2016). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos* Brasília: Ministério da Saúde. 190 p.
- Brasil (2017). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Chikungunya: manejo clínico / Ministério da Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 65 p.
- Brasil (2017). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde. 136 p.

- Brasil (2018). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018 [recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde. 218 p.
- Brasil (2020a). Dengue: sintomas, causas, tratamento e prevenção. Saúde de a-z. Disponível em:<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/dengue>
- Brasil (2020b) Síndrome de Guillain Barré: causas, sintomas, tratamentos e prevenção. Disponível em:<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/guillain-barre>. Acesso em 12 de janeiro de 2020.
- Cantanhede SPD, Marques ADM, Souza NS, Valverde AL (2010). Atividade moluscicida de plantas: uma alternativa proflática. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 20(2): 282-288.
- Carvalho ASS, Serra JL, Rodrigues LC, Rodrigues JLS, Mouchrek NA, Ferreira EM (2018) Susceptibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados de leite cru a antibióticos comerciais. *Ciênc. anim.*, (19): 1-8.
- Cervantes GE, García GR, Salazar S (2014), *Staphylococcus aureus* Características generales Del *Staphylococcus aureus*. *VerLatino AM PatolClinMedLab*, 61 (1) 28-40.
- Cipriani FA, Figueiredo MR, Soares GLG, Kaplan MAC (2012). Implicações químicas na sistemática e filogenia de Bignoniaceae. *Quím. Nova*, 35(11): 1-7.
- Dabul ANGL, Crusca JSA, Tyne DV, Gilmore MS, Camargo ALBC (2018). Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 5 Is Driven by Mutations
- Dias CN, Rodrigues KAF, Carvalho FAA, Carneiro SMP, Maia JGS. Andrade EHA, Moraes DFC (2013) Molluscicidal and Leishmanicidal Activity of the Leaf Essential Oil of *Syzygium cumini* (L.) *Skeels from Brazil Chemistry & biodiversity*, (10): 1133-1141.
- Diniz MMCSL, Henriques ADS, Leandro RS, Aguiar DL, Beserra EB (2014). Resistência de *Aedes aegypti* ao temefós e desvantagens adaptativas. *Rev Saúde Pública*, 48(5): 775-782.
- Drumond SN, Santiago AF, Moreira M, Lanna MCS, Roeser HMP (2018). Identificação molecular de *Escherichia coli* diarreogênica na Bacia Hidrográfica do Rio Xopotó na região do Alto Rio Doce. *Eng Sanit Ambient*, 23(3): 579-590.
- Duarte JL, Mota LJT, Almeida SSMS (2014). Análise fitoquímica das folhas de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nicholson (Ipê Amarelo). *Estação Científica*, 4(1): 33-43.
- Estrela TS (2018). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. 307-327.
- Figueiredo R, Paiva C, Morato M (2017). Arboviroses. Rio de Janeiro: Canal Saúde. Fiocruz, 1 vídeo, MPEG-4, (26min38s), son., color. (Ligado em Saúde). Disponível em:<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/24607>

- Firmo WCA (2018). Bioprospecção de plantas do cerrado maranhense com propriedades antioxidante, antibacteriana, *Contra coryne bacterium* toxicidade: aporte para o desenvolvimento de novos medicamentos. Tese (doutorado). Programa de Pós-graduação em Biodiversidade e biotecnologia da Rede Bionorte, 114p.
- Fonseca EO, Lins MLG, Fonseca R, Morato DG, Isabel MDSS, Cerqueira NA, Monte-Alegre AF (2019). Estudo experimental sobre a ação de larvicidas em populações de *Aedes aegypti* do município de Itabuna, Bahia, em condições simuladas decampo. *Epidemiol. Serv. Saude*, 28(1): 217-316.
- Funari CS, Ferro VO (2005). Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15(2): 178-182.
- Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, D’azevedo PA (2009). *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. *An Bras Dermatol*, 84(5): 501-601.
- Gomes PRB, Silva ALS, Pinheiro HA, Carvalho LL, Lima HS, Silva EF, Silva RP, Louzeiro CH, Oliveira MB, Filho VEM (2015). Avaliação da atividade larvicida do Óleo Essencial do *Zingiber officinale* (Gengibre) Frente ao Mosquito *Aedes Aegypti*, *Rev. Bras. Pl. Med*, 18(2): 597-604.
- Gomes W (2014). Uso de Inseticida (Organofosforado) no Combate a Dengue e os Possíveis Danos a Saúde Pública na Área Urbana de Foz do Iguaçu-Pr Monografia de Especialização. Universidade Tecnológica Federal Do Paraná. Medianeira; 42 f.
- Gow NA, Van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG (2012). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization, *Nature Reviews Microbiology*, 10(2): 112-122.
- Guissoni ACP, Silva IG, Geris R, Cunha LC, Silva HHG (2013). Atividade larvicida *Anacardium occidentale* como alternativa ao controle de *Aedes aegypti* e sua toxicidade em *Rattus norvegicus*. *Botucatu, Rev. bras. plantas med*, 15(3).
- Leibund S, Landmann G, Wüthrich M, Hohl TM (2012). Immunity to fungi. *Current opinion in immunology*, 24(4): 449-458.
- Leibundgut-landmann S, Wüthrich M, Hohl TM (2012). Immunity to fungi. *Current opinion in immunology*, 24(4): 449-458.
- Leite JAC (2019). Potencial de produtos vegetais de *Tagetes erecta* L. no controle da esquistossomose: atividade moluscicida e cercaricida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 86 f.
- Lepak A, Andes D (2011). Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Critical care clinics*, 27(1): 123-147.

- Lima MFP , Borges MA , Parente RS , Júnior RCV , Oliveira ME de (2015). *Staphylococcus Aureus* e as Infecções Hospitalares – Revisão De Literatura Staphylococcus Aureus And Nosocomial Infections - Literature Review. *Revista Uningá*, 21(1): 32-39. Disponível Em: <Http://Www.Mastereditora.Com.Br/Review>
- Lima SF (2015). Bioprospecção da atividade antimicrobiana de extratos brutos de fungos endofíticos isolados da espécie *Oryctanthus alveolatus* (Kunth) Kuijt. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos) - Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara.
- Lima-Camara TN (2016). Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. *Rev Saude Publica*. 50: 36.
- Loope S (2019) Molecular Microbiology – WhatIs Escherichia Coli. Disponível em: <https://pangeasystems.com/molecular-microbiology-what-is-escherichia-coli/>.
- Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev por t saúde pública*, 34(1): 77–84.
- Luz TRSA, Ribeiro MNS, Amaral FMM do, Coutinho DF (2020). Seasonal variation in the chemical composition and biological activity of the essential oil of *Mesosphaerum suaveolens* (L.) Kuntze. *Industrial crops and products* , 153: 112600.
- Melo AGS, Irmão JJM, Jeraldo VLS, Melo CM (2019). Esquistossomose mansônica em famílias de trabalhadores da pesca de área endêmica de Alagoas. *Esc Anna Nery*, 23 (1).
- Mélo MEB, Merlo K.C, Fernandes RRC, Luna CF, Diniz GTN, Catanho MTJA, Regis L (2018). Ação mutagênica do inseticida organofosforado temefós em células de medula óssea de camundongos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 67(3): 196-201.
- Mendes RJA (2019). Análise temporal e espacial da esquistossomose mansoni no estado do Maranhão no period de 2007 a 2016. 78f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde e ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
- Oliveira AF (2017). Bioprospecção de produtos vegetais do cerrado maranhense com atividade anti-helmíntica. 110f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia RENORBIO/CCBS) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
- Paim TGS (2013). Caracterização Fenotípica e Análise de Fatores de Virulência em *Staphylococcus saprophyticus*. Pós-graduação em Ciências da Saúde. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, 176p.
- Pereira AM (2009). Condicionantes institucionais para bioprospecção no Brasil. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Economia. Programa de Pós-graduação em Economia. Dissertação (Mestrado) Campinas, 290p.

- Pereira LPLA (2013). Atividade moluscicida em *Biomphalaria glabrata* Say: revisão e avaliação do látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). 118 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
- Pereira LPLA, Dias CN, Miranda MV, Firmo WCA, Rosa CS, Santos PF, Brito MCA, Araruna FOS, Araruna FB, Silva SN, Coutinho DF (2017). Efeito moluscicida do látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns sobre *Biomphalaria glabrata*, caracol hospedeiro de *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop*, (59).
- Pimentel V, Vieira V, Mitidieri T, França F, Pieroni JP (2015). Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?, *Revista do BNDES*. (43): 41-89.
- Pinto APR (2016). Identificação de Substâncias Bioativas Presentes em Extratos de Fungos Endofíticos Associados à *Eremanthus erythropappus* (Asteraceae) e Atividade Alelopática do Óleo Essencial das Folhas. Programa de Pós-Graduação em Química PPGQUIM. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 127p.
- Pordeus LC, Aguiar LR, Quinino LRM, Barbosa CS (2008). A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 17(3): 163-175.
- Póvoas FTX (2015). Estudo da atividade antimicrobiana e cicatrizante de feridas em ratos utilizando os extratos etanólicos das folhas de *Tabebuia aurea* (ipê amarelo). Programa de Pós graduação em Enfermagem. Dissertação (Mestrado), 102p. Universidade Federal de Alagoas, Maceió.
- Ribeiro ECG (2016). Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas aromáticas da região Amazônica maranhense. 89 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
- Rocha TJM, Santos MCS, Lima MVM, Calheiros CML, Wanderley FS (2016). Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. *RevPan-AmazSaude*, 7 (2).
- Rodrigues FA, Bertoldi AD (2010). Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência e Saúde Coletiva*, 15(1): 1239-1247.
- Rosa T (2016). Dengue, zika e chikungunya da teoria à prática: propostas de enfrentamento. Saúde em Foco, n. 18. Disponível em: <https://www.conass.org.br/consensus/dengue-zika-e-chikungunya-da-teoria-pratica-propostas-de-enfrentamento/>
- Ruiz HJ, Elorza MV, Valentín E, Sentandreu R (2006). Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res*, 6(1): 14-29.

- Santana, R.S; viana, A.C; Santiago, J.S; Menezes, M.S; Lobo, I.M. F; Marcellin, P.S (2014). Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós operatório: o contexto de um hospital público. *Rev. Col. Bras. Cir*, 4(3): 149-154.
- Santos AAC, Oliveira KHS, Coronato B, Elizete R (2016). Dengue: sorotipos e suas adversidade. UNILUS ensino e pesquisa. 13(30).
- Santos AL, Santos DO, Freitas CC, Ferreira BL, Afonso IF, Rodrigues CR, Castro HC (2007). *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância. *BrasPatolMedLab*, 43(6): 413-423.
- Santos EM, Gomes KM, Maior LPS, Trajano LQC, Fonseca AS, Matos TJR, Santos AF (2019). Perfil dos casos de intoxicação por plantas em humanos no estado de Alagoas. *DiversitasJournal*, 4 (1): 292-305.
- Silva A, Santana LB, Jesus AR (2008). A resposta imune na forma aguda e esquistossomose mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]. Rio de Janeiro:Editora FIOCRUZ, 687-700.
- Silva AF, Almeida VL, Rabelo MFR, Silva CG, Campana PRV, Enoque MM, Lara JRF (2014). Bioprospecção de espécies vegetais nativas do Cerrado com potencial para o desenvolvimento de antimicrobianos. EPAMIG.Circular Técnica, 200: 1-8.
- Silva TMS, Silva TG, Martins RM, Maia GL, Cabral AGS, Camara CA, Agra, MF, Barbosa JM (2007). Molluscicidal activities of six species of Bignoniaceae from north–eastern Brazil, as measured against *Biomphalaria glabrata* under laboratory conditions. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 101(4): 359–365.
- Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LAP, trovick PR (2017). Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=uo5vDQAAQBAJ&pg=PP1&dq=farmacognosia&hl=pt-BR&pg=PT2#v=onepage&q=farmacognosia&f=false>
- Soares DQP (2019). Análise da atividade moluscicida do lavado glandular de *Achyrocline satureioides* (Lam) D. C. e seu impacto frente ao molusco *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Juiz de Fora Departamento de Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia. Juiz de Fora 2018, 43p.
- Sousa ET, Lopes WA, Andrade JB (2016). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde. 307 a 327p.
- Souza CO, Melo TRB, Melo CSB, Menezes EM, Carvalho AC, Monteiro LCR (2016) *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil. *RevPan-AmazSaude*, 7(2).

- Souza GHB (2013) Bioprospecção das atividades antioxidante e antimicrobiana de espécies vegetais medicinais coletadas em ouro preto-mg. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5(1): 01–15.
- Teich V, Arinelli R, Fahham L (2017). *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. *J Bras Econ Saúde*, 9(3): 267-276.
- Vieira AJH, Santos JI (2017). Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *RBAC*, 49(3): 235-900.
- Zimmerman RA (2010). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos / MS. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana Nº 03.2010. Ministério da Saúde.

Otimização do tratamento anti-hipertensivo através do desenvolvimento de um novo software farmacoterapêutico aplicado a idosos de um centro de socialização

Recebido em: 06/07/2020

Aceito em: 24/07/2020

 10.46420/9786599120879cap6

Silvana da Luz Amaro¹ 

Renata Montagner¹ 

Patrícia Maurer² 

Andressa Pedroso Belmonte³ 

Vanusa Manfredini² 

Jacqueline da Costa Escobar Piccoli^{1,2*} 

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade nos países desenvolvidos e industrializados e está se tornando cada vez mais difundido nos países em desenvolvimento, onde o impacto desse fenômeno não parece ser adequadamente reconhecido ou apropriado. Países como o Brasil estão passando por uma mudança demográfica, vinculada a uma transição epidemiológica, na qual a população idosa está aumentando rapidamente em comparação aos jovens (IBGE, 2013) e esse processo de envelhecimento rápido interfere em paralelo com o crescente perfil de doenças crônicas. No Brasil, há um aumento na expectativa de vida em quase vinte anos e, com isso, é necessário o debate sobre envelhecimento da população e problemas de saúde pública relacionados (Lloyd-Sherlock et al., 2014; Mendes et al., 2014).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, a hipertensão é um dos mais importantes (Andrade et al., 2015) dada a sua gravidade e associação com óbitos por acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal crônica e doença coronariana, bem como altas taxas de hospitalizações que sobrecarregam principalmente os sistemas públicos de saúde (Abegaz et al., 2017). Globalmente, 20% a 25% da população é afetada pela hipertensão e 7,1 milhões

¹ Programa de pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pampa – Campus Uruguai/RS.

² Programa de pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa – Campus Uruguai/RS.

³ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pampa – Campus Uruguai/RS.

* Autor de correspondência: jacquelinepiccoli@unipampa.edu.br

de pessoas morrem anualmente (Lobo et al., 2017). A prevalência de hipertensão é de 24,1% na população adulta brasileira e é levemente maior em mulheres (23,6%) do que em homens (21,5%) (Lobo et al., 2017; Silva et al., 2016). Os valores da pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg são cerca de 50% maiores na faixa etária acima de 65 anos e 75% quando consideram uma faixa acima de 70 anos. Assim, a relação entre aumento da hipertensão e idade afeta diretamente o uso indevido e o uso indiscriminado de medicamentos (SBC, SBH, SBN, 2016).

No Brasil, cerca de 75% da população é assistida pelo Sistema Público de Saúde e aproximadamente 54,5% dos hipertensos atendidos na atenção primária não têm controle dos níveis pressóricos (Abegaz et al., 2017; Aquino et al., 2017). Nesse sentido, a hipertensão apresenta alta prevalência e baixas taxas de sucesso terapêutico, exigindo acompanhamento farmacêutico da equipe multidisciplinar de saúde (Mendes et al., 2014).

Para esse monitoramento, torna-se essencial a coleta eficiente e confiável de dados por anamnese, pois esse é o ponto de partida para novas práticas (Machado et al., 2016). O farmacêutico, inserido na comunidade, desempenha um papel importante na promoção da saúde do paciente, otimizando o tratamento e a adesão a medicamentos, intervindo na educação em saúde e fornecendo orientação direta ao paciente (Gazmararian et al., 2010).

Nesse cenário globalizado, as novas tecnologias da informação e comunicação dão oportunidade a uma verdadeira revolução nos processos de educação e, conseqüentemente, de educação em saúde (Gazmararian et al., 2010). Através da informatização dos dados, é possível gerar vários relatórios para comparar os parâmetros dos pacientes, detectar problemas relacionados aos medicamentos, realizar intervenções, entre outros. Alguns softwares destinam-se apenas ao gerenciamento de farmácias e empresas e não à prática clínica e outros softwares on-line encontrados na rede não possuem banco de dados científico (Yokoyama et al., 2011). Assim, o principal objetivo do estudo foi desenvolver uma ação de educação em saúde baseada no software de Assistência e Assistência Farmacêutica e verificar sua efetividade no controle dos níveis pressóricos, marcadores bioquímicos e antropométricos em um grupo de idosos hipertensos atendidos em um Centro de Atenção Social brasileiro.

MATERIAL E MÉTODOS

SUJEITOS DA PESQUISA

Os sujeitos que concordaram em participar do estudo foram idosos com idade ≥ 60 anos, frequentadores do Centro de Socialização, pertencente ao Centro de Referência de Assistência Social do Rio Grande do Sul, órgão público. Todos os idosos hipertensos, com comunicação e capacidade cognitiva, participam desse grupo. O período de coleta de dados foi de maio a outubro de 2016 e o estudo caracterizou-se como um estudo de coorte prospectivo, que analisou o tratamento anti-hipertensivo de idosos durante 27 semanas de acompanhamento farmacoterapêutico.

DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE

No presente estudo, o software chamado "Pharmaceutical Care Program" foi desenvolvido em várias plataformas com sua base operacional Java Swing, usando os recursos do banco de dados PostgreSQL e operações de inteligência específicas do sistema, como "interações medicamentosas". Os dados foram criados a partir do Jasper iReport. Para compilar e executar o software JavaC auxiliado pela ferramenta de desenvolvimento NetBeans IDE. Em suma, é uma ferramenta para registrar e avaliar participantes, onde estão presentes guias para preencher dados de identificação, dados socioeconômicos, dados sobre hábitos de vida, como alimentos, bebidas e atividade física. Além disso, guias para registro de doenças diagnosticadas anteriormente, uso de medicamentos prescritos ou não pelo médico (automedicação) e descrição de queixas relacionadas à não adesão ao tratamento (se houver) ou reações adversas. O software tornou possível interconectar informações do paciente e alertar mensagens sobre reações adversas decorrentes do tratamento anti-hipertensivo, interações medicamentosas com medicamentos usados para tratar a hipertensão ou doenças cardíacas com outros medicamentos, alimentos ou plantas medicinais. Também permitiu a análise específica de cada entrevista e avaliação gravada.

COLETA DE DADOS E AÇÕES EDUCATIVAS

A coleta de dados foi realizada preenchendo o formulário através do programa de computador desenvolvido pelo pesquisador a partir de um banco de dados e executado em software "Java". O estudo foi dividido em seis etapas: (1) entrevista sobre estilo de vida e terapia farmacológica do paciente; (2) avaliação antropométrica, quantificação de peso (kg) e altura (m), circunferência da cintura (cm) e circunferência do quadril (cm); (3) punção venosa de sangue para avaliações bioquímicas subsequentes; (4) mensurações semanais da pressão arterial utilizando um esfigmomanômetro aneróide em manguito de velcro e estetoscópio, desde o primeiro contato com os participantes até o final da pesquisa; (5) transferência de informações para o software de tratamento e todos os dados relacionados aos idosos

durante o período de coleta de dados; (6) nova coleta de sangue, seis meses após a primeira, para comparação de análises bioquímicas e antropométricas.

Após o levantamento dos dados obtidos na coleta inicial, os problemas levantados na análise preliminar obtida no software foram transformados em ações de orientação com os idosos que, de forma lúdica e descontraída, recebiam folders e participavam de conversas em grupo, sobre alimentação saudável (destinado a reduzir os níveis de colesterol, glicose e pressão arterial). Além disso, orientações sobre como tomar a medicação prescrita pelo médico foram realizadas por farmacêuticos e realizadas individualmente, a fim de minimizar possíveis deficiências verificadas no software, como interações medicamentosas e outros problemas que levam à baixa eficiência terapêutica, esquema ou mesmo redução da adesão ao tratamento.

ANÁLISES

A glicemia de jejum e o perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos) foram realizados utilizando métodos padrão no ChemWell T (Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil). Pacientes com pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo (SBC, SBH, SBN, 2016) foram considerados hipertensos. As medidas antropométricas foram realizadas antes e após o acompanhamento. O peso foi verificado com o paciente vestido, sem sapatos ou casacos, em uma balança mecânica para uso clínico, sendo a medida dada em quilogramas (Kg). A altura foi medida com um estadiômetro em pé e foi expressa em metros (m). A circunferência da cintura (CC) foi medida na distância média entre a última costela e a crista ilíaca ao redor do umbigo usando fita métrica. A partir dessas medidas, o índice de massa corporal (IMC) de cada participante foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (m²).

MONITORAMENTO, ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E RETORNO DE RESULTADOS

O acompanhamento farmacêutico ocorreu no período de 6 meses, com frequência semanal (27 semanas), com o objetivo de observar melhora ou manutenção dos níveis pressóricos, além de passar individualmente as orientações farmacêuticas aos idosos. Na terapia, as doses foram otimizadas, os medicamentos adjuvantes foram inseridos no tratamento anti-hipertensivo, bem como os medicamentos ineficazes ou desnecessários retirados, ajustados os tempos de ingestão, analisadas as reações adversas do tratamento anti-hipertensivo e as interações medicamentosas potencialmente perigosas. A sequência de atividades pode ser melhor observada no fluxograma (**Figura 1**).

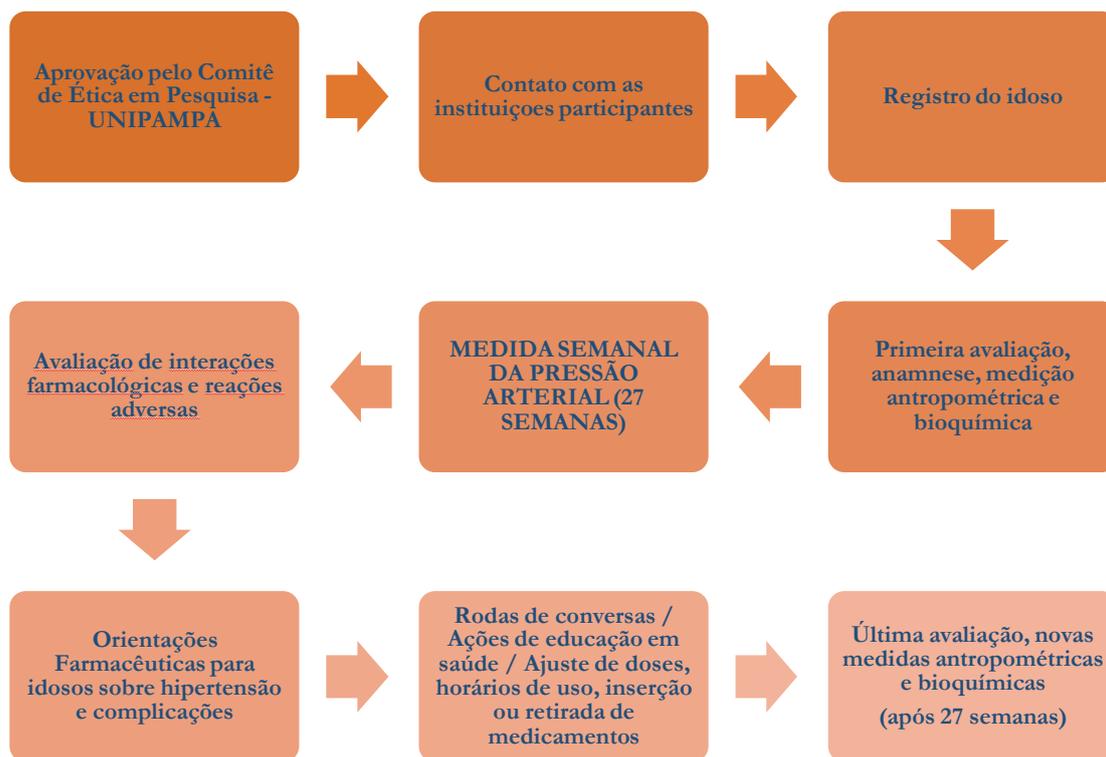


Figura 1. Fluxograma de acompanhamento farmacêutico. Fonte: Os autores.

AValiação da Eficácia do Software

A eficácia do software foi avaliada monitorando a redução e / ou controle dos níveis de pressão como o resultado desejado. Além disso, a melhora do estado de saúde de cada paciente também foi considerada por medidas associadas ao risco cardiovascular, como peso, circunferência da cintura e índice de massa corporal, além de melhora nos níveis lipídicos e glicêmicos. Essas medidas foram realizadas no início e no final do estudo e comparadas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram obtidos através de uma planilha divulgada pelo programa PCP e depois transferidos e analisados usando o programa estatístico SPSS / PC versão 20.0 (SPSS, Inc., IL). As análises descritivas foram realizadas por meio da análise de frequência (variáveis categóricas) e médias e desvio padrão (variáveis contínuas). As comparações das medidas antes e após o acompanhamento foram realizadas usando o teste t pareado e as comparações entre o tempo e a variação da pressão arterial por medidas repetidas ANOVA de duas vias, seguidas por SIDAK post hoc. Associações significativas com $p \leq 0,05$ foram consideradas significativas.

ÉTICA

Este estudo respeitou os princípios éticos para pesquisas envolvendo seres humanos contidos na Declaração de Helsinque (1964, reapresentada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008) da Associação Médica Mundial e na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde que governa pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil (Brasil, 2013). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pampa sob o número 60375116.6.0000.5323. Também foi aprovado pelo Departamento de Ação Social e Habitação do município de Uruguaiiana (mantenedor do Centro de Convivência onde o estudo ocorreu). Todos os participantes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

RECURSOS DO SOFTWARE

O software começa com uma interface de acesso para registrar os profissionais. Após o acesso, você pode navegar na barra de tarefas e registrar pacientes, onde pode inserir dados como telefones de contato, se mora sozinho (sim ou não) ou se possui um déficit pré-estabelecido. Posteriormente, é realizada a primeira avaliação do paciente (anamnese). Os registros feitos durante o acompanhamento podem ser acessados e atualizados a qualquer momento.

Uma avaliação geriátrica detalhada é realizada na guia anamnese. Medidas antropométricas como peso, altura e circunferência da cintura podem ser inseridas e perguntas fechadas são feitas. Podem ser anexados valores de pressão arterial e bioquímicos, como glicemia, colesterol e triglicérides HDL e LDL. Informações sobre estilo de vida, histórico familiar de doenças, consumo de bebidas alcoólicas, frituras, verduras, alimentos industrializados, bebidas enriquecidas com chá mate, café e ervas medicinais estão incluídas nesta adaptação da anamnese. O mesmo vale para informações sobre medicamentos, classe farmacêutica, local de armazenamento de medicamentos, dificuldades na dosagem ou administração. E, finalmente, são adicionadas informações funcionais como presença de dificuldades auditivas ou visuais, autonomia para realizar atividades domésticas e tendência à queda. Relatórios individuais são gerados com as informações inseridas que podem ser impressas ou salvas em formato digital no software. No entanto, se houve presença de interação medicamentosa ou alguma reação adversa falada, são emitidas mensagens de alerta e o profissional faz uma avaliação final do potencial clínico desses avisos.

Entre outros recursos do software desenvolvido estão a gratuidade e a capacidade de fazer backup de dados, sem ter que acessar a Internet para operar. Além disso, o uso de login e senha garante a segurança das informações.

CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

A amostra foi composta por 48 idosos cadastrados no Software, com idade média de $76,9 \pm 6,00$ anos e principalmente por mulheres (Tabela 1).

Tabela 1. Dados de identificação e estilo de vida dos participantes registrados

		N	(%)
Sexo	Homens	17	35,4
	Mulheres	31	64,6
Número de crianças	Zero	5	10,4
	Um	36	75,0
	Dois	7	14,6
Fumantes	Sim	10	20,8
	Não	26	54,2
	Ex	12	25,0
Relatório diário de consumo de alimentos	Comida Frita	17	35,4
	Frutas e Vegetais Frescos	16	33,3
	Chimarrão	33	68,8
	Bebidas Alcoólicas	2	6,3

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação à dieta e estilo de vida dos idosos, observa-se o consumo de chá enriquecido com mate na rotina dos participantes (68,8%, $n = 33$) semanalmente.

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

Os fármacos e o regime de combinação utilizados na terapia anti-hipertensiva estão apresentados na Tabela 2. Observou-se que 7 idosos (14,6%) não estavam em uso de medicação anti-hipertensiva. Outros medicamentos adjuvantes no tratamento da hipertensão, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade cardiovascular, são apresentados na Tabela 2, sendo o ácido acetilsalicílico o mais relatado.

Tabela 2. Medicamentos anti-hipertensivos utilizados e outros adjuvantes no tratamento anti-hipertensivo de idosos

	N	(%)
Atenolol, Losartana e Hidroclorotiazida	8	16,7
Medicamentos Anti-hipertensivos	7	14,6
Captopril	6	12,5
Losartana	5	10,4
Maleato de Enalapril	5	10,4
Atenolol	3	6,3
Cloridrato de Propranolol	1	2,1
Losartana + Captopril + Hidroclorotiazida	1	2,1
Maleato de Enalapril + Captopril	1	2,1
Atenolol associado com Clortalidona	1	2,1
	1	2,1

	Atenolol associado com Clortalidona + Captopril		
	Cloridrato de Propranolol + Hidrocloritiazida	1	2,1
	Captopril + Hidrocloritiazida	1	2,1
	Doxazosina e Valsartana	1	2,1
	Ácido Acetilsalicílico 100mg	43	89,6
Outros medicamentos adjuvantes no tratamento anti- hipertensivo	Digoxina	2	4,2
	Bissulfato de Clopidogrel	1	2,1
	Warfarina	1	2,1

Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os idosos relataram tomar seus medicamentos com água e as dificuldades de administração estavam relacionadas ao baixo nível de escolaridade e à dificuldade de compreensão da prescrição médica quanto à dosagem (Tabela 3). Reações adversas foram identificadas em 41,7% dos idosos, as principais relacionadas à sedação (Tabela 3).

Tabela 3. Causas de não adesão ao tratamento anti-hipertensivo e reações adversas identificadas pelo software PCP.

		N	(%)
Causas da não adesão ao tratamento anti-hipertensivo	Baixo nível de alfabetização e dificuldade de interpretação da posologia	24	50
	Posologia difícil	6	12,5
	Esquecimento	4	8,3
	Paladar desagradável	2	4,2
	Dificuldades de locomoção	1	2,1
	Nenhum	11	22,9
Reações adversas relatadas ou identificadas	Tonturas, sensação de cansaço e sonolência	6	12,5
	Cãibras e frio nas extremidades do corpo, como mãos e pés	6	12,5
	Dor no peito, ansiedade e nervosismo	4	8,3
	Tosse seca e boca seca	4	8,3
	Dor de cabeça	2	4,2
	Insônia	1	2,1
	Ganho de peso	1	2,1
	Nenhum	28	58,3

Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto à apresentação comercial dos medicamentos consumidos, 45,8% preferiram medicamentos genéricos, 31,3% usavam medicamentos manipulados farmácias. O produto de referência é utilizado por 14,6% dos idosos.

PRESSÃO ARTERIAL, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS

A comparação entre as medidas da pressão arterial sistólica e diastólica no primeiro dia em comparação com o último dia de acompanhamento mostrou uma redução significativa após 27 semanas (PAS $p < 0,001$; PAD $p < 0,001$) (Tabela 4). Já comparando os valores bioquímicos das duas medidas

(antes e após o acompanhamento), houve redução na glicemia de jejum ($p = 0,002$) e aumento nos valores de triglicérides ($p = 0,026$) (Tabela 4). Outros valores bioquímicos não mostraram alterações significativas, bem como medidas antropométricas.

Tabela 4. Comparação da pressão arterial, parâmetros antropométricos e laboratoriais entre o pré e o seguimento farmacoterapêutico utilizando o software PCP.

		Média	Desvio padrão	<i>p</i>
Pressão Sistólica (mmHg)	Antes	147,50	24,54	<0,001*
	Depois	121,35	7,49	
Pressão Diastólica (mmHg)	Antes	87,92	12,71	<0,001*
	Depois	75,94	6,24	
Glicemia de jejum (mg / dL)	Antes	118,50	36,04	0,002*
	Depois	86,60	13,14	
Colesterol total (mg / dL)	Antes	179,80	35,04	0,110
	Depois	201,60	54,37	
Colesterol HDL (mg / dL)	Antes	58,83	13,46	0,922
	Depois	59,27	19,52	
Colesterol LDL (mg / dL)	Antes	100,21	30,28	0,827
	Depois	103,81	49,69	
Triglicérides (mg / dL)	Antes	113,13	53,10	0,026*
	Depois	140,20	69,18	
Peso (kg)	Antes	70,91	14,78	0,470
	Depois	70,99	14,81	
Índice de massa corporal (kg / m ²)	Antes	27,48	4,84	0,783
	Depois	27,46	4,90	
Circunferência da cintura (cm)	Antes	97,70	12,34	0,201
	Depois	98,26	12,12	

Test T de Amostras Pareadas. Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 2 mostra as diferenças nas medidas de pressão arterial, sistólica e diastólica ao longo de 27 semanas. Nas semanas iniciais de acompanhamento, os níveis de pressão arterial sistólica diminuíram constantemente. Houve uma diferença significativa entre as medidas iniciais e as medidas da sétima semana. A partir deste momento, ocorreram pequenas flutuações nos níveis sistólicos, mas sem diferença significativa. Em relação à pressão arterial diastólica, as medidas iniciais apresentaram valores semelhantes. Houve uma diminuição significativa entre a linha de base e as medidas a partir da décima segunda semana. Uma análise geral entre a primeira e a última semana de monitoramento mostra que a inserção do software no monitoramento farmacoterapêutico permite reduzir os níveis pressóricos dos idosos. No início da intervenção, a média foi de 146,81 / 87,45 mmHg, passando para 121,38 / 75,85 mmHg no final da vigésima sétima semana ($p < 0,001$).

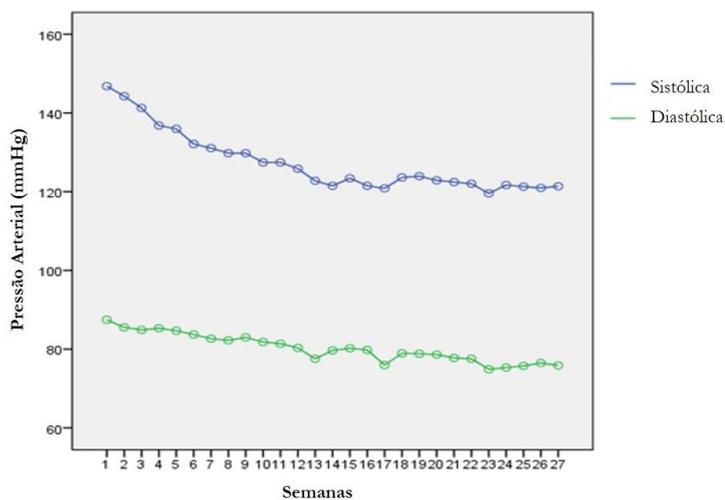


Figura 2. Valores da pressão arterial sistólica e diastólica dos idosos durante as 27 semanas de acompanhamento.

DISCUSSÃO

O PCP, software projetado para dar suporte aos cuidados farmacêuticos, foi capaz de tornar o atendimento ao paciente mais eficiente e seguro para a coleta de dados, além de oferecer recursos eletrônicos extras, como mensagens de alerta e relatórios. O principal marcador que evidenciou a eficácia do acompanhamento farmacoterapêutico com o uso do PCP foi o controle da pressão arterial dos idosos participantes. Comparado a outros bancos de dados cujas principais limitações são relatórios de disponibilidade limitada, relatórios com informações ausentes ou relatórios exagerados sem relevância clínica, falta de informações sobre o estado de saúde de cada paciente em particular e baixa especificidade da avaliação (Roblek et al., 2015), a PCP foi eficaz.

As tecnologias de saúde e educação, em sua forma mais simples, fornecem acesso a informações para auxiliar os provedores na tomada de decisões, enquanto as tecnologias mais sofisticadas geram avisos e lembretes (Robertson et al., 2010). Pode-se dizer que o PCP é um exemplo de software que usa metodologia de monitoramento baseada em computador para ajudar os profissionais a reconhecer problemas potenciais e clinicamente significativos. Além dos alertas gerados, relatórios completos com base em uma anamnese detalhada, sobre o acompanhamento e histórico do paciente, podiam ser emitidos e enviados aos demais profissionais da equipe multiprofissional.

Como evidenciado em outros estudos, nossos resultados mostram uma maior participação das mulheres, bem como uma tendência ao IMC com excesso de peso que pode estar associado ao envelhecimento, mas também a fatores do estilo de vida, como dieta desequilibrada, ingestão excessiva de sal, inatividade física e consumo reduzido de frutas e vegetais e legumes (Caccese et al., 2007; Massa et al., 2016). Para melhor desempenho dos resultados obtidos, outras intervenções poderiam ser realizadas com a associação de uma equipe multidisciplinar para atender a outros fatores estudados,

como reeducação alimentar e prática de atividade física que poderiam ter modulado, conforme necessário, uma melhora no perfil antropométrico e marcadores glicêmicos e lipídios, por exemplo.

O foco principal do tratamento anti-hipertensivo é a redução de complicações decorrentes da hipertensão e, conseqüentemente, das taxas de mortalidade, utilizando medidas não medicamentosas associadas a medicamentos anti-hipertensivos isoladamente ou não. Cinco classes principais de medicamentos são usadas para tratar a hipertensão: Inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos, sendo este último o medicamento de escolha em idosos. No entanto, foi observado o uso de medicamentos pertencentes à mesma classe farmacológica, o que não apresenta sinergismo vantajoso. Os critérios para a escolha do medicamento devem ser eficazes por via oral e bem tolerados, começando com as doses mais baixas possíveis e considerando as condições socioeconômicas importantes (Roblek et al., 2016; Lim et al., 2015).

Uma das principais vantagens no monitoramento farmacológico de pacientes em uso de anti-hipertensivos é a capacidade de controlar e melhorar os possíveis efeitos adversos que eles podem causar em idosos e muitos deles encontrados em nosso estudo. Os betabloqueadores, como o atenolol, podem causar frio nas extremidades do corpo, enquanto a hidroclorotiazida, um diurético da tiazida, pode causar hipocalcemia e câibras, e os fármacos da classe de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como o Captopril, podem causar tosse seca noturna devido à bradicinina acumulação (Rodrigues; Oliveira, 2016; Longo et al., 2011). O programa foi eficaz na geração de avisos na tela em decorrência de combinações inadequadas de medicamentos, bem como avisos de possíveis efeitos adversos relacionados. Sempre que havia tal situação, o idoso era encaminhado ao Centro de Referência em Saúde do bairro, com o relatório contendo as inadequações identificadas para a intervenção do médico.

Abegaz et al. (2017) 6 demonstraram que a não adesão de pacientes crônicos ao tratamento medicamentoso representa 43% a 65,5% dos casos e que manter a adesão à medicação é uma questão complexa em pacientes com doenças crônicas, influenciando os casos de pressão arterial não controlada. O uso de ferramentas que podem incentivar a adesão e a manutenção é real e necessário.

Após a anamnese e os relatórios gerados pelo software PCP, também pode ser esclarecido que o não controle da pressão arterial nesses pacientes idosos estava relacionado principalmente à não adesão ao tratamento. A não adesão à terapia anti-hipertensiva prescrita pode ocorrer por vários motivos, como ausência de sintomas associados à doença, complexidade do esquema de administração de medicamentos, custo ou reações adversas relatadas (Pucci et al., 2012). Em nosso estudo, o motivo da não adesão foi o curso assintomático da hipertensão arterial e a falta de entendimento da doença, gerada principalmente pelo baixo nível de escolaridade da amostra estudada. Assim, é importante

garantir o acesso a programas de assistência farmacêutica que ajudem populações mais frágeis, como idosos, de baixa renda e escolaridade, a aumentar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo, uma vez que a falta de controle da hipertensão promove aumento da doença cardiovascular e a adesão ao tratamento está diretamente ligada à melhoria da qualidade de vida do paciente (Abegaz et al., 2017; Gazmararian et al., 2010).

Outras técnicas de intervenção, como a incorporação de imagens autoadesivas com instruções de dosagem, anotação semanal e monitoramento semanal dos valores pressóricos, folders ilustrativos e explicativos sobre dieta, mecanismos patológicos, testes bioquímicos e ação medicamentosa foram adotadas no estudo. Sabe-se que o impacto de uma comunicação clara e a inserção de ilustrações gráficas otimizam o tratamento anti-hipertensivo em idosos (Gazmararian et al., 2010), favorecendo os resultados obtidos.

Os programas de assistência farmacêutica podem atingir objetivos gerais de saúde mais amplos e, neste estudo, descobrimos que o acompanhamento de 27 semanas foi capaz de reduzir significativamente os níveis de glicose no sangue em jejum. Nesse caso, a glicemia deixou valores médios considerados pré-diabetes ou aumento do risco de diabetes em valores dentro da faixa normal, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). Embora os valores médios de triglicérides tenham aumentado, vale ressaltar que eles permaneceram abaixo dos valores de referência (<150mg / dL). Assim, podemos considerar que o CPC Software foi bem-sucedido no monitoramento do perfil laboratorial de idosos hipertensos registrados.

O presente estudo destacou a importância da assistência farmacêutica e quanto ela se torna necessária, dado o evidente crescimento do envelhecimento da população, principalmente nos países mais pobres e em desenvolvimento. Os benefícios dos cuidados primários do monitoramento farmacêutico estendem-se ao controle da pressão arterial, redução do tabagismo e alcoolismo, diminuição da doença renal crônica, complicações cardiovasculares e dislipidemias e redução da presença de polifarmácia não eficiente (Truong et al., 2017). A aproximação dos pacientes com os profissionais de saúde pode, de fato, melhorar a adesão à medicação, levando ao controle da doença, além de estabelecer uma confiança muito importante para o não abandono do tratamento.

CONCLUSÃO

O software CPC e os recursos disponíveis tornaram possível otimizar o tratamento anti-hipertensivo, controlar a pressão arterial e reduzir a glicemia em jejum em um grupo de idosos. O uso do Software CPC, associado à inserção do farmacêutico na comunidade, acompanhando o hipertenso, contribui para o controle da pressão arterial, principalmente por meio de medidas educativas, evitando danos consequenciais, além de promover uma melhor administração do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(4): e5641.
- Andrade SS, Stopa SR, Brito AS, Chueri PS, Szwarcwald CL, Malta DC (2015). Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24 (2): 297–304.
- Aquino GA, Cruz DT, Silvério MS, Vieira MT, Bastos RR, Leite ICG (2017). Factors associated with adherence to pharmacological treatment among elderly persons using antihypertensive drugs. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 20(1):116–127.
- Brasil (2013). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Aprovar as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. Publicada no DOU nº 12 – quinta-feira, 13 de junho de 2013 – Seção 1 – Página 59.
- Caccese PT, Campos Filho J, André UC, de Mello AFC, Dischinger MR (2007). Tratamento farmacológico da hipertensão no idoso / Hypertension in the elderly: pharmacologic treatment. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 14(1): 37–41.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018) / *Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio*. - São Paulo: Editora Clannad, 2017.
- Gazmararian J, Jacobson KL, Pan Y, Schmotzer B, Kripalani S (2010). Effect of a Pharmacy-Based Health Literacy Intervention and Patient Characteristics on Medication Refill Adherence in an Urban Health System. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(1): 80–87.
- IBGE (2013). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições da vida da população brasileira*. Rio de Janeiro: IBGE. 149p.
- Lim K, Sivasampu S, Khoo E (2015). Antihypertensive drugs for elderly patients: a cross-sectional study. *Singapore Medical Journal*, 56(5): 291–297.
- Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S (2014). Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol*, 43 (1): 116–28.
- Lobo LAC, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP, Lobo LAC, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP (2017). Time trend in the prevalence of systemic arterial hypertension in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 33(6):e00035316.
- Longo MAT, Martelli A, Zimmermann A. (2011). Hipertensão arterial sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no município de Itapira, SP. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14(2): 271–284.

- Machado JC, Cotta RMM, Moreira TR, Silva LS. Analysis of three health education strategies for patients with arterial hypertension (2016). *Ciência & saúde coletiva*, 21 (2): 611–20.
- Massa KHC, Antunes JLF, Lebrão ML, Duarte YAO, Filho ADPC (2016). Factors associated with the use of antihypertensives among seniors. *Revista de Saude Publica*, 50: 75.
- Mendes GS, Moraes CF, Gomes L (2014). Prevalence of hypertension in elderly in Brazil between 2006 and 2010. *Brazilian Journal of Family and community Medicine*, 9 (30): 273-278.
- Pucci N, Pereira MR, Vinholes DB, Pucci P, Campos ND (2012). Conhecimento sobre Hipertensão Arterial Sistêmica e Adesão ao Tratamento Anti-Hipertensivo em Idosos. *Revista Brasileira de Cardiologia*, 25(4):322–329.
- Robertson J, Walkom E, Pearson SA, Hains I, Williamsone M, Newby D (2010). The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. *The International journal of pharmacy practice*, 18(2): 69–87.
- Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M (2015). Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71 (2): 131–142.
- Rodrigues MCS, Oliveira C (2016). Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev. latino-Am. Enfermagem*, 24: e2800.
- SBC, SBH, SBN. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95 (1): 1–51.
- Silva SSBE, Oliveira SFSB, Pierin AMG, Silva SSBE, Oliveira SFSB, Pierin AMG (2016). The control of hypertension in men and women: a comparative analysis. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 50(1): 50–58.
- Truong H, Kroehl ME, Lewis C, Pettigrew R, Bennett M, Saseen JJ, Trinkley KE (2017). Clinical pharmacists in primary care: Provider satisfaction and perceived impact on quality of care provided. *SAGE open medicine*, 5, 2050312117713911.
- Yokoyama CS, Malucelli A, Moro CMC, Hirano LR, Nohama P (2011). Proposta de sistema de informação para atenção farmacêutica baseado no método Dáder. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(1): 19–26.

ÍNDICE REMISSIVO

A

análise de conteúdo, 9, 11
anticorpos, 31, 33, 36, 37, 38, 45

C

câncer, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 57, 65, 73
 peniano, 20, 21, 25, 26
cromossomo filadélfia, 57
cromossomos, 24, 62

D

diabetes, 10, 18, 19, 31, 32, 33, 34, 36, 39, 40,
 43, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 100
 Mellitus, 7, 15, 32

E

enfermagem, 7, 18, 19, 52, 55, 85, 102

F

farmacêutico, 31, 50, 53, 88, 90, 91, 100

G

genes, 22, 23, 24, 39, 54, 63, 64

H

hematopoese, 58
hemodiálise, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 73
hipertensão, 10, 18, 34, 45, 52, 55, 87, 88, 89,
 94, 99, 101
 arterial sistêmica, 101
histocompatibilidade, 37, 39
HPV, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30

I

idosos, 12, 18, 87, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 97,
 98, 99, 100
imunologia, 56
imunopatologia, 31
incidência, 20, 21, 25, 27, 40, 45

insuficiência renal crônica, 18, 88
insulinoterapia, 31, 32, 40, 41, 43, 46, 48, 49,
 50
interações, 50, 58, 63, 89, 90

L

leucemias, 57, 60, 62, 64, 66

M

maranhão, 20, 21, 26, 27, 29, 31, 57, 66, 67, 76,
 83, 84, 85
medicamentos, 33, 35, 48, 50, 67, 71, 82, 88,
 89, 90, 92, 94, 95, 96, 99

N

nefrologia, 7, 8, 18, 19
neoplasia, 20, 21, 24, 25, 26, 27
neoplasma, 25

O

oncogene, 58, 62, 66
oncogênese, 22
oncoproteína, 63

P

papilomavírus, 22, 27
pênis, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30
proteína, 22, 23, 24, 44, 47, 59, 62, 63, 64, 71

S

sensibilização, 44
sentimentos, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 17
software, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97,
 98, 99, 100, 102

T

terapias, 7, 31, 34, 47, 49, 64, 71
translocação, 57, 62, 63, 64

V

virus, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 36, 62, 73, 77, 79

 **ARIS VERDECIA PEÑA**



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina # 2., Santiago de Cuba.



Pantanal Editora
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br