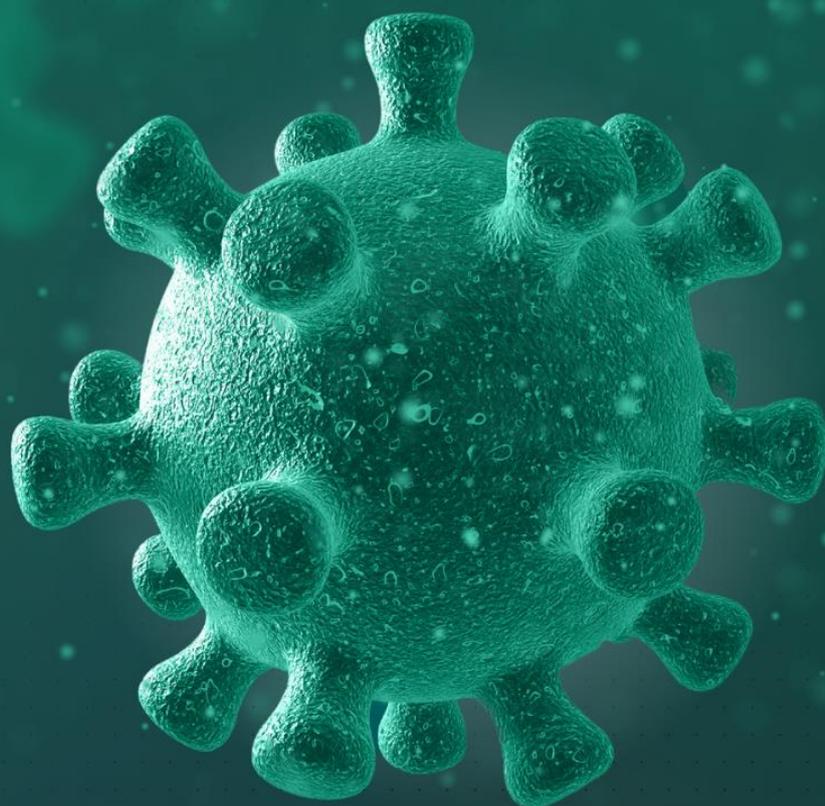


DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E NÃO TRANSMISSÍVEIS

Relevantes no contexto brasileiro e mundial



ORGANIZADORES:

Emerson Carraro

Daiane Priscila Simão Silva

David Livingstone Alves Figueiredo

Katiuscia de Oliveira Francisco Gabriel

Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis Relevantes no Contexto Brasileiro e Mundial

Organizadores

Emerson Carraro

Daiane Priscila Simão

David Livingstone Alves Figueiredo

Katiuscia de Oliveira F Gabriel

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria X Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos S Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins

Dr Guilherme Barroso L de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de A Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

C313 CARRARO, Emerson *et al.*
Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis Relevantes
no Contexto Brasileiro e Mundial / Emerson Carraro - Irati:
Pasteur, 2022.

1 livro digital; 91 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-867-0093-0

<https://doi.org/10.29327/556278>

1. Medicina 2. Epidemiologia 3. Ciências da Saúde

I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

APRESENTAÇÃO

Ao longo da história, os países desenvolvidos tiveram uma transformação em seu perfil epidemiológico, com gradual e progressiva queda de doenças infecciosas e parasitárias junto da concomitante ascensão de doenças crônico-degenerativas e aumento da expectativa de vida. Todavia, em países em desenvolvimento, as doenças infectocontagiosas, desnutrição e a baixa expectativa de vida ainda são problemas que evidenciam as desigualdades socioeconômicas dos meios de prevenção e acesso ao tratamento de doenças.

O planejamento estratégico de combate às doenças requer conhecimento dos fatores causais, formas de prevenção, diagnósticos e tratamento das doenças. No Brasil, assim como em outros países, as doenças não infecciosas aumentam exponencialmente e com prevalência desigual, sendo maior entre populações mais pobres, no entanto as doenças infecciosas persistem.

Neste livro, abordamos algumas doenças transmissíveis e não transmissíveis importantes tanto no contexto brasileiro, quanto no cenário mundial. Em cada capítulo o leitor poderá conhecer um pouco mais sobre a enfermidade e irá contemplar aspectos sociais e estratégicos na gestão em saúde pública.

DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E NÃO TRANSMISSÍVEIS

Relevantes no contexto brasileiro e mundial

SUMÁRIO

Capítulo 1

COVID-19: UM PROBLEMA MULTIFACETÁRIO GLOBAL 1

Capítulo 2

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NA HANSENÍASE 9

Capítulo 3

SÍFILIS NA DIMENSÃO DA SAÚDE GLOBAL 17

Capítulo 4

HIV/AIDS: UMA ANÁLISE DO CONTEXTO GLOBAL 25

Capítulo 5

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): RELAÇÕES SOCIOECONÔMICAS E
IMPACTOS NO DIAGNÓSTICO 39

Capítulo 6

CÂNCER: UMA VISÃO GERAL 48

Capítulo 7

HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA): DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO 55

Capítulo 8

DIABETES: ASPECTOS GERAIS 66

Capítulo 9

OS MÚLTIPLOS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DEMENCIAL: DOENÇA DE
ALZHEIMER 77

CAPÍTULO 1

COVID-19: UM PROBLEMA MULTIFACETÁRIO GLOBAL

Palavras-Chave:

COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemia

FERNANDA IVANSKI¹
CAMILA NOGUEIRA¹
BÁRBARA LUISA FERMINO²
KAMILA CHAGAS PERONI ZUELI³
ISABELA MEDEIROS DE OLIVEIRA⁴

1. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
3. Graduada em Ciências Biológicas-Modalidade Médica, Biomedicina, Mestre e Doutora em Biologia Celular e Molecular pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
4. Bacharel em Farmácia, Mestre, e Doutora em Ciências Farmacêuticas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

Os coronavírus humanos (HCoV) são importantes patógenos que atingem o sistema respiratório humano. Nas últimas décadas, três importantes coronavírus ameaçaram a saúde pública. Em 2002, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV); em 2012, o coronavírus respiratório do Oriente Médio (MERS-CoV) (CARTER-TIMOFTE *et al.*, 2020) e no final de dezembro de 2019 na província de Wuhan (China), foi relatado um novo coronavírus em pacientes com pneumonia viral (ZHU *et al.*, 2020). A doença causada por este patógeno foi posteriormente denominada COVID-19, o contágio se espalhou rapidamente pelo mundo e em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como pandemia (CIOTTI *et al.*, 2020).

Os coronavírus (CoV) são pertencentes à família Coronaviridae da ordem Nidovirales; são vírus envelopados com genoma de RNA positivo, divididos em quatro gêneros (α , β , γ e δ), sendo SARS-CoV-2 do gênero β . Os CoVs são formados, por pelo menos, quatro proteínas estruturais: proteína de membrana (M), proteína de envelope (E), proteína de nucleocapsídeo (N) e proteína Spike (S), sendo esta última a responsável pela entrada do vírus no hospedeiro humano (WU *et al.*, 2020). O ponto de acesso viral às células humanas é um fator significativo para a vigilância imunológica do hospedeiro e estratégias terapêuticas, além de ser determinante para infecciosidade e patogênese da doença

(SHANG *et al.*, 2020). Para que a entrada do vírus para o meio intracelular do hospedeiro seja efetiva, é necessário que haja ligação ao receptor, clivagem proteolítica e fusão de membranas, o que envolve vários domínios distintos na proteína S viral. Já foi descrito que SARS-CoV-2 pode usar a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para entrada celular, este receptor está presente no coração, rins, vasos sanguíneos e em células epiteliais do trato respiratório (HAMMING, I *et al.*, 2004). No entanto, além do receptor é necessário o auxílio de proteases de ativação de entrada do hospedeiro, que incluem TMPRSS2 e catepsinas das proteases lisossomais (SHANG *et al.*, 2020). Fatores como expressão e distribuição tecidual dos receptores de entrada influenciam a patogenicidade e o tropismo viral. Ao longo do ciclo de vida intracelular os CoVs usam a maquinaria celular do hospedeiro para replicar seu material genético e suas proteínas para formação de novas partículas virais, que posteriormente serão secretadas da célula infectada por exocitose e que estarão disponíveis para infectar novas células (V'KOVSKI *et al.*, 2021).

TRANSMISSÃO E SINTOMAS

SARS-CoV-2 é altamente transmissível em humanos, seu contágio ocorre de pessoa para pessoa, principalmente por meio do contato direto com secreções como saliva ou gotículas respiratórias infectadas, assim como, o contato

indireto mediante superfícies ou objetos contaminados. O período médio de incubação é estimado em 5,1 dias (IC 95%, 4,5–5,8), onde 97,5% dos infectados apresentarão algum sintoma em até 11,5 dias (IC 95%, 8,2–15,6) após o contato com o patógeno. Devido a isso, ao longo da pandemia foram tomadas medidas de controle e prevenção que incluem uso de máscaras, limpeza frequente das mãos, rastreamento de contato e distanciamento social (CIOTTI *et al.*, 2020).

Habitualmente os CoVs causavam apenas resfriados comuns, de sintomas leves no trato respiratório, com ocasional envolvimento gastrointestinal. No entanto, a infecção por SARS-CoV-2 mostrou-se com sintomatologia variada. Enquanto alguns infectados não apresentavam sintomas, outros apresentavam sinais que variam dos semelhantes a uma gripe, até a possível evolução para síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (HARRISON *et al.*, 2020). Os sintomas mais comuns são: febre, tosse, dispnéia, dor muscular, perda do paladar, manifestações gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos. Em casos graves, pode ocorrer ainda insuficiência respiratória, pneumonia, choque séptico, insuficiência renal, lesão miocárdica, distúrbios de coagulação e morte (YANG *et al.*, 2020). Tal como acontece com outras doenças, há ainda grupos de risco que incluem idosos, portadores de doenças crônicas como hipertensão e diabetes, grávidas, entre outros (ROZENFELD, Y. *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O reconhecimento precoce da doença é essencial para frear a transmissão da COVID-19, diante da situação emergencial que a doença surgiu, foi necessário em pouco tempo estabelecer o melhor material biológico a ser utilizado para fins diagnósticos, o momento adequado da infecção para coleta, a definição de um marcador biológico com maiores chances de detecção e o tipo de metodologia a ser utilizada. Além disso, houve falta de insumos globais, em especial para o Brasil que depende da importação de muitos materiais (MAGNO, L. *et al.*, 2020). O teste mais indicado atualmente é o teste molecular de PCR em tempo real (RT-PCR), que detecta presença do RNA viral no organismo na fase aguda da infecção. Portanto, para evitar falsos-negativos a coleta deve ser feita quando há suspeita de infecção, preferencialmente nos primeiros 7 dias de sintomas (CORMAN *et al.*, 2020). Há ainda o teste sorológico que detecta a presença de anticorpos IgM e IgG, ambos os anticorpos são encontrados aproximadamente após 14 dias de infecção sintomática. O IgM permanece positivo ainda por cerca de 60 a 90 dias após a infecção, já o IgG por até 8 meses (MAGNO, L. *et al.*, 2020). Devido a urgência da situação, outros testes surgiram, como os testes rápidos de antígenos e anticorpos, disponíveis em farmácias, que são menos sensíveis e menos específicos, o que tem gerado um elevado número de casos falso negativo e falso positivo. Portanto, a interpretação dos testes e a de-

finição diagnóstica deve ser associada aos exames e as informações clínico-epidemiológicas (FIOCRUZ, 2022).

Como qualquer nova enfermidade, o tratamento têm sido desafiador devido a rápida transmissão da doença e a sobrecarga do sistema de saúde com pacientes que carecem de cuidados intensivos; os recursos terapêuticos se baseiam em medidas para contenção da evolução dos sintomas, com o uso de antivirais, imunomoduladores, inibidores de proteases e anticoagulantes (PASCARELLA *et al.*, 2020). Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor esquema terapêutico para COVID-19, diariamente a comunidade médica e científica publica diretrizes e estudos sobre o assunto, a fim de avançar nesta questão (PIRES *et al.*, 2020). Em função da circunstância emergencial, esforços também foram direcionados para a produção de vacinas, que além da necessidade de rápido desenvolvimento ainda precisavam ser fornecidas em doses suficientes para cobrir as carências globais. Em junho de 2020 a Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI - Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) estimou a demanda de aproximadamente 4 bilhões de doses de vacinas contra COVID-19 até o fim de 2021 (SOUZA & MARCHIORI, 2021).

CONTEXTO SOCIAL DA COVID-19

A pandemia da COVID-19 expôs o mundo a uma verdade: estamos todos suscetíveis

a globalização de doenças, tanto conhecidas como novas, esse tem sido um dos maiores desafios sanitários deste século (LIMA, *et al.*, 2020). Como em todos os contextos de crise, cada nação tende a dispor seus melhores recursos para combater as dificuldades, e então as forças e as fragilidades são reveladas. A pandemia, que teve início na Ásia, foi encarada pelos países asiáticos com massivo deslocamento de recursos econômicos e tecnológicos para frear seus avanços. Na Europa, embora seja um continente mais uniforme em questões sociais e econômicas, houve dificuldades para o controle de transmissão e mortes pela doença (LIMA, *et al.*, 2020). Já o continente Africano, conhecido por seus problemas sociais e sanitários, apresentou menores incidências e mortes pela COVID-19 se comparado com os demais locais, fato que pode ser associado a notáveis diferenças nas pirâmides etárias das populações europeia e africana, temperatura ambiente, subnotificações de casos, e uma possível resistência dos habitantes do continente (A. VILLALONGA-MORALES, 2020). Quanto à América, o país com a maior economia do mundo, os Estados Unidos, foi por um tempo o epicentro da doença. Na América Latina, o primeiro caso de COVID-19 registrado foi de um brasileiro, no dia 26 de fevereiro de 2020, vindo de viagens em países europeus (AQUINO *et al.*, 2020). O Brasil se destacou no continente e mundialmente pelas incidências e mortes. No final de 2021 já havia mais de 22 milhões de casos, com mais de 605 mil óbitos (TRINDADE, 2020).

Embora todo o mundo esteja passando por dificuldades decorrentes da COVID-19, historicamente as pandemias são vivenciadas de forma heterogênea, na qual algumas desigualdades sociais, econômicas e geográficas afetam o curso e o desfecho da doença em diferentes camadas da sociedade (BAMBRA *et al*, 2020). As medidas de bloqueio total ou parcial de algumas atividades econômicas, adotadas pelos países na tentativa de retardar a disseminação da doença, também afetaram aproximadamente 2,7 bilhões de trabalhadores, representando cerca de 81% da força de trabalho mundial (COSTA, 2020). Houve interrupção da mobilidade das pessoas, serviços de turismo e eventos foram afetados, fábricas inteiras pararam sua produção, empresas fecharam com consequente carência na oferta de produtos e como efeito, milhares de pessoas ficaram desempregadas. No Brasil, os dados mostram uma taxa de 10,9 milhões de desempregados no primeiro semestre de 2020 (CAVALCANTI, M. A. & LAMEIRAS, M. A. P., 2020).

Na esfera da educação, também estão ocorrendo prejuízos para pais, professores e alunos. São milhões de alunos fora da sala de aula com aprendizado remoto. Principalmente em regiões mais expostas socioeconomicamente, onde os problemas são muitos, podendo citar dentre estes a evasão escolar, falta de assistência e alimentação às crianças, pais sem preparo para atividades em casa, adaptação da prática pedagógica de docentes, falta de acesso a materiais

para acompanhar o ensino a distância, dificuldades no aprendizado e nas formas de avaliar o mesmo. Segundo estudo realizado pelo Centro de Inovação para a Educação Brasileira –CIEB de abril de 2020, 90% das secretarias municipais e 80% das secretarias estaduais, não possuíam preparo para oferecer a modalidade de ensino remoto (Junio & Moraes, 2020).

Mesmo atingindo diversos setores, a pandemia é primariamente uma emergência sanitária, por isso afetou fortemente o sistema e os serviços de saúde, principalmente por se tratar de uma condição ainda desconhecida e com grande demanda. Logo no início, foi necessário ampliar a oferta de leitos, por isso houve interrupção de procedimentos eletivos com simultâneo aumento da capacidade de profissionais e equipamentos de suporte ventilatório. No Brasil, o número de leitos clínicos cresceu em 17,8% e o de leitos de unidades de tratamento intensivo (UTIs) em 64%, entre fevereiro e junho de 2020. No entanto, houve falta de ventiladores, anestésicos, sedativos e equipamentos de proteção individual (SESTELO *et al.*, 2020). Com a redução de consultas e cirurgias de outras enfermidades, houve o agravamento de doenças que não a COVID-19, como o câncer (TURBIANI, 2020). Somado a isso, houve a procura de atendimento pela Covid longa, uma condição onde alguns sintomas são persistentes ao longo do tempo e que atinge cerca de 10% dos infectados (FOX, 2021). Além das preocupações com a saúde física, a pandemia trouxe à

tona também problemas psicológicos enfrentados tanto por profissionais de saúde, quanto pela população em geral (SCHMIDT et al., 2020). Quando consideramos todas essas circunstâncias, a sobreposição e a interação de problemas patológicos, socioeconômicos e políticos; fica evidente que temos que enfrentar não apenas uma pandemia, mas sim uma sindemia, onde as relações entre epidemia, demais doenças e contexto social contribuem para agravar e atingir de forma desigual a sociedade (BISPO, J.P & SANTOS, 2021).

Embora a pandemia tenha incidido negativamente sobre muitos aspectos, também houve pontos positivos a considerar, como a rapidez do progresso científico e tecnológico num curto espaço de tempo. Devido a situação emergencial, tudo ocorreu numa velocidade nunca antes vista, pesquisadores do mundo inteiro voltaram seus esforços ao estudo do novo coronavírus; o resultado: massivos avanços para o diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. O desenvolvimento de vacinas e sua aplicação, também foi feito em tempo recorde, o que têm contribuído para o controle de casos graves e hospitalização. No entanto, a falta de equidade na distribuição e nas tecnologias das vacinas entre países, se revela um problema, onde a maioria das doses se concentra em nações mais ricas (SOUZA & MARCHIORI, 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) já se pronunciou quanto a isso, pedindo que os países somem seus reforços e priorizem a doação das doses aos

países mais pobres. Enquanto os países mais ricos têm 80% da população vacinada, apenas 20% da população dos países de baixa e média renda tomaram a primeira dose (WHO, 2021). Esses e outros dilemas expostos em tempos de urgência são apenas frutos de outras crises pelas quais a humanidade passa, onde o individualismo e o materialismo passam por cima do bem estar e da saúde coletiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia nos colocou diante de um espelho e revelou um mundo em crise que carece de mudanças. Além de trazer um profundo problema sanitário, também agravou conflitos sociais, políticos e econômicos que provocaram e ainda provocam muitas incertezas sobre quais seriam as melhores estratégias para o enfrentamento desta situação. Ademais, a sua longa duração ainda carrega prejuízos por hora imensuráveis e que possivelmente só poderão ser considerados no futuro. Apesar da pandemia ainda estar em curso e portanto haver muitos desafios importantes para transpor, as lições aprendidas devem perdurar e dar início a uma nova realidade que nos conceda resiliência para os novos desafios que certamente surgirão. O gerenciamento de problemas complexos e a governança de sistemas de alto risco e baixa previsibilidade reclamam socialmente por maior integração dos setores sociais e desenvolvimento efetivo da diplomacia internacional em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A. VILLALONGA-MORALES. Why is Covid-19 epidemics no so intense in Africa?. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, v. 67, p. 556-558, 2020.
- AQUINO, E. M. L. *et al.* Social distancing measures to control the Covid-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 423-446, 2020.
- BAMBRA, C. *et al.* The COVID-19 pandemic and health inequalities. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 74, p. 964-968, 2020.
- BERMUDEZ, J. Contemporary challenges on access to medicines: beyond the UNSG High-Level Panel. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, p. 435-2.439, 2017.
- Bispo, J.P & Santos, D.B, COVID-19 como sindemia: modelo teórico e fundamentos para a abordagem abrangente em saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 10, 2021.
- CARTER-TIMOFTE, M. E. *et al.* Deciphering the Role of Host Genetics in Susceptibility to Severe COVID-19. *Frontiers in immunology*, v. 11, p. 1606, 2020.
- CAVALCANTI, M. A. & LAMEIRAS, M. A. P. Mercado de trabalho: PNAD-Covid: divulgação de 16/06/2020: principais destaques. *Carta de Conjuntura*, n. 47, 2020.
- CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences, England, p. 1–24, 2020.
- CORMAN, V. M. *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, v. 25, n. 3, 2020.
- COSTA, S.S., Pandemia e desemprego no Brasil. *Revista de Administração Pública*. v. 54, n. 4, p. 969-978, 2020.
- FIOCRUZ. Covid-19: Pesquisador da Fiocruz tira dúvidas sobre testes de Covid-19. *Comunicação e Informação*. Disponível em: < <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-pesquisador-da-fiocruz-tira-duvidas-sobre-testes-de-covid-19>>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- FOX, D. O que a Ciência já sabe da Covid longa, que afeta 1 em cada 10 pacientes. *BBC News Brasil*, 6 jul. 2021. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/vert-fut-57651040>>. Acesso em: 12 jan. 2022.
- HAMMING, I *et al.* “Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.” *The Journal of pathology*, v.203, p. 631-7, 2004.
- HARRISON, A.G. *et al.* “Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis.” *Trends in immunology*, v.41,12, p. 1100-1115, 2020.
- Junio, J. & Moraes, C., A COVID-19 e os reflexos sociais do fechamento das escolas. *Dialogia*, v. 36, p.128-148, 2020.
- LIMA, N. T. *et al.*, A pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 7, 2020.
- MAGNO, L. *et al.* Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, v. 25, p. 3355-3364, 2020.
- PASCARELLA, G. *et al.* “COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review.” *Journal of internal medicine*, v. 288, p. 192-206, 2020.
- PIRES, S. B. *et al.* Pandemia Da COVID-19: O Maior Desafio Do século XXI. *Visa em Debate*, v. 8, p. 54-63, 2020.
- ROZENFELD, Y. *et al.* A model of disparities: risk factors associated with COVID-19 infection. *Int J Equity Health*, v.19, p.126, 2020.
- SCHMIDT, B. *et al.* Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). *Estudos de Psicologia (Campinas)*, v. 37, 2020.
- SESTELO, J. A. F. *et al.* Hospitais no contexto de pandemia de Covid-19: problemas e estratégias de enfrentamento. In: BARRETO, M. L. *et al.* (Orgs.). *Construção de Conhecimento no Curso da Pandemia de Covid-19: aspectos biomédicos, clínicoassistenciais, epidemiológicos e sociais*. v. 2, 2020.
- SHANG, J. *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 117, n. 21, p. 11727–11734, 2020.
- SOUZA, L. E. P. F. & MARCHIORI, P., Desafios globais para o acesso equitativo à vacinação contra a COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 37, n. 9, 2021.
- TRINDADE, E. Os circuitos dos ricos e famosos que disseminaram coronavírus no Brasil. *Folha de S.Paulo*, São Paulo, 2020.
- TURBIANI, R. Com coronavírus, cai o número de atendimentos médicos e cresce o de mortes por outras doenças. *BBC News Brasil*, São Paulo, 31 maio 2020. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52802104>> . Acesso em: 12 jan. 2022.
- V’KOVSKI, P. *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, v.19, p. 155–170, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2021. Vaccine Equity. Disponível em: <<https://www.who.int/campaigns/vaccine-equity>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

WU, C. *et al.* Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, v. 10, n. 5, p. 766–788, 2020.

YANG, Y. *et al.* SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology journal*, v. 17, n. 1, p. 117, 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, v. 382, p. 727–733, 2020.

CAPÍTULO 2

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NA HANSENÍASE

Palavras-Chave:

Hanseníase, Doença transmissível, Saúde Pública

CAMILA NOGUEIRA¹
FERNANDA IVANSKI¹
BÁRBARA LUISA FERMINO²
PRICILA REGINA SIKORA³

1. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
3. Bacharel em Enfermagem, Mestre em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A hanseníase é uma doença tropical negligenciada e representa um problema de saúde pública em vários países em desenvolvimento. Atualmente milhões de pessoas sofrem de deficiências devido à hanseníase (VAN HOOIJ *et al.*, 2021). Essa doença transmissível, crônica e infecciosa é causada pelo *Mycobacterium leprae*, esse bacilo possui afinidade com os nervos e a pele, causando sintomas característicos (ARAÚJO & SILVA, 2019). O tropismo tecidual do bacilo da hanseníase danifica os nervos periféricos, pele e também a mucosa, que por sua vez, causa comprometimento sensorial e ferimentos, muitas vezes resultando em deformidades e deficiências graves para toda a vida (GELUK, 2018).

Os principais sinais e sintomas da hanseníase são: áreas da pele, ou manchas esbranquiçadas (hipocrômicas), acastanhadas ou avermelhadas, com alterações de sensibilidade ao calor e/ou dolorosa, e/ou ao tato, formigamentos, choques e câimbras nos braços e pernas, que evoluem para dormência, pápulas, tubérculos e nódulos (caroços), normalmente sem sintomas, diminuição ou queda de pelos, localizada ou difusa, especialmente nas sobrancelhas (madrrose), pele infiltrada (avermelhada), com diminuição ou ausência de suor no local. A hanseníase é transmitida de uma pessoa que tenha uma forma transmissível da doença e não esteja

em tratamento, para outra pessoa. Essa enfermidade é transmitida pela via respiratória (BRASIL 2017).

Quando diagnosticada a hanseníase, exige-se a notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e a investigação do caso. Devido a sua alta transmissibilidade, é preconizado que se avalie, além do caso notificado, todos os contatos, na busca de outros casos ocultos. Para o diagnóstico de hanseníase é necessário que o paciente apresente pelo menos uma das seguintes condições: lesões ou áreas da pele com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, espessamento de nervo periférico, com sintomas de alteração de sensibilidade ou perda motora, presença do bacilo *Mycobacterium leprae* evidenciado pelo exame laboratorial de baciloscopia de linfa ou biópsia de pele (BRASIL 2017).

Os achados clínicos mais comuns incluem manchas hipopigmentadas ou eritematosas com perda de sensibilidade reduzida ou completa. A lesão do nervo ocorre precocemente e a avaliação deste torna-se fundamental para reduzir a morbidade da doença, além disso o envolvimento ocular ocorre em 70% a 75% dos casos (MAYMONE *et al.*, 2020).

A Hanseníase possui formas clínicas diferenciadas, podendo ser:

Hanseníase Indeterminada: É um estágio inicial e transitório da hanseníase, encontrada em indivíduos com resposta imune não definida diante da infecção, podendo evoluir para

cura espontânea ou desenvolver-se lentamente. A lesão inicial geralmente é pequena, hipoestésica e hipopigmentada, sendo mais seca que a pele circunjacente (SOUZA, 1997).

Hanseníase Tuberculóide: Apresenta lesão única ou em pouca quantidade, lesões cutâneas com bordas, em geral não ultrapassam 10 cm de diâmetro, são hipoestésicas, pele seca, hipodérmica, com ausência de pelos. Baciloscopia com resultado negativo (SOUZA, 1997; EICHELMANN *et al.*, 2013)

Hanseníase Virchowiana: Expressa a forma clínica de disseminação da doença, apresenta máculas mal definidas e eritematosas, formando pápulas, nódulos e tubérculos. Nas lesões há ausência de pelos, inclusive perda de sobrancelha (madarose), com evolução de acometimento de troncos nervosos com consequente perda sensitiva e motora, levando a perda da função do membro, atrofia muscular, paralisias e deformidades. Também acomete o trato respiratório superior, causando obstrução, coriza mucopurulenta, epistaxe e até perfuração septal e desabamento nasal. Outros órgãos podem ser atingidos (SOUZA, 1997; EICHELMANN *et al.*, 2013).

Hanseníase Dimorfa: Caracterizada pela instabilidade imunológica, caminha entre a forma Tuberculóide e Virchowiana. Observam-se máculas eritematosas em pele clara e hipocrômicas em pele escura, lesões anulares, anestésicas, em grande quantidade e grandes dimensões. Pode causar lesão neural grave atingindo

troncos nervosos (SOUZA 1997; EICHELMANN *et al.*, 2013).

A hanseníase tem tratamento e cura. Desde a década de 1940 o isolamento do doente já deixou de ser realizado. É recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que a classificação para o tratamento seja baseada no número de lesões, sendo até cinco consideradas paucibacilar e mais de cinco multibacilar. Para o diagnóstico da hanseníase ainda não existe um exame laboratorial padrão, no entanto, a baciloscopia e a histopatologia são importantes exames que auxiliam no diagnóstico, e devem ser realizados quando há dúvidas na classificação da doença para o tratamento (NOGUEIRA 2021). A detecção precoce da hanseníase representa um obstáculo substancial no atendimento à hanseníase atual (GELUK 2018).

O diagnóstico da hanseníase por meio de exame laboratorial é importante para que suspeitas de diagnósticos diferenciais sejam descartadas. A baciloscopia de raspado intradérmico é um dos métodos comumente utilizados por ser de fácil execução e baixo custo, porém é necessário que seja realizada por profissional capacitado, o resultado negativo não exclui a chance de o paciente estar infectado. A coleta é realizada em ambos os lóbulos auriculares, em ambos cotovelos e nas lesões cutâneas suspeitas como manchas e nódulos, se houver (BRASIL 2010).

Outro exame laboratorial utilizado para diagnóstico e classificação da hanseníase é o

histopatológico. A biópsia deve ser coletada da borda da lesão, abrangendo desde a pele íntegra até a área lesionada, com profundidade até a hipoderme. Contudo, em muitos casos pode não ser conclusivo, principalmente nos casos paucibacilares que não são visualizados bacilos ou não se observa infiltrado acometendo o tecido neural (OBADIA *et al.*, 2011).

Devido a algumas dificuldades no diagnóstico clínico da hanseníase, diversos exames complementares têm sido desenvolvidos e utilizados para detecção e prevenção da hanseníase, como o teste molecular PCR e exames sorológicos (GURUNG *et al.*, 2019). KHATOON *et al.*, (2021) e colaboradores, enfatizam no estudo realizado, a importância e a utilidade do PCR na detecção precoce de casos de hanseníase. O PCR mostrou-se uma ferramenta de melhor diagnóstico, tanto entre os casos quanto entre seus contatos. Ainda salienta o autor, que esse teste deve ser usado para triagem de contatos para diagnóstico e tratamento precoces e, assim, prevenir a transmissão na comunidade.

Estudos de Hacker *et al.* (2021) sugerem que uma combinação de vigilância de contato e rastreamento, exame neurodermatológico adequado e com uma disponibilidade de ferramentas moleculares também é altamente eficaz no apoio ao diagnóstico precoce da hanseníase, como também a autora enfatiza que uma segunda dose da vacinação BCG pode exercer proteção extra.

O Ministério da Saúde classifica a hanseníase para fins operacionais de tratamento quimioterápico em Paucibacilares (PB): casos com até 5 lesões de pele e Multibacilares (MB): casos com mais de 5 lesões de pele (BRASIL 2017). Na década de 1980, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar a poliquimioterapia (PQT) para o tratamento da hanseníase, a PQT é a associação dos medicamentos Rifampicina, Dapsona e Clofazimina (MAYMONE *et al.*, 2020). Todos os pacientes diagnosticados têm direito ao tratamento gratuito. O esquema de tratamento para o paciente Paucibacilar é de uma dose mensal supervisionada de 600 mg de Rifampicina e 100 mg de Dapsona diariamente, no domicílio, pelo período de 6 meses até no máximo 9 meses. O esquema de tratamento para o paciente multibacilar é de uma dose mensal supervisionada de 600 mg de Rifampicina, 100 mg de Dapsona e de 300 mg de Clofazimina. No domicílio, o paciente tomará 100 mg de Dapsona e 50 mg de Clofazimina diariamente pelo período de 12 meses até no máximo 18 meses. O tratamento interrompe a transmissão em poucos dias e, se realizado corretamente, cura a doença (BRASIL 2017; OMS 2018)

Ao final do tratamento, como critérios de alta por cura, o paciente é avaliado em relação a regularidade na tomada da medicação, além da evolução da avaliação neurológica sim-

plificada e avaliação do grau de incapacidade física que devem manter-se ou regredir (BRASIL 2017).

O estudo recente de MENDES DO NASCIMENTO *et al.*, (2022) mostrou o perfil dos pacientes com diagnóstico de recidiva da hanseníase e a influência dos diferentes tratamentos da PQT na apresentação inicial da doença, eles evidenciaram que a incidência de recidiva foi maior do que a observada em outros estudos. Logo, observa-se a necessidade de envolver os pacientes na vigilância epidemiológica da hanseníase após a PQT, pois o acompanhamento dos pacientes após a alta do tratamento é de suma importância.

EPIDEMIOLOGIA

Os indicadores de saúde pública podem ser uma ferramenta essencial para prever o comportamento da hanseníase. Embora existam terapias medicamentosas que efetivamente curam a hanseníase, os principais desafios estão no acompanhamento de novos casos, além da adesão do paciente ao tratamento, como também do controle de novos casos em cada região e suas estratégias para diminuir os casos de hanseníase (ANDRADE *et al.*, 2013).

Nas últimas 3 décadas, quase 16 milhões de pessoas em todo o mundo foram tratados com PQT, e, no decorrer dessas três décadas, a carga de hanseníase no mundo diminuiu. A hanseníase foi declarada “eliminada” como problema de saúde pública internacional no ano

2000 pela OMS devido à redução global da prevalência, definida como o número de pacientes em tratamento em um determinado momento, para <1 caso por 10.000 pessoas. Embora a meta de eliminação global tenha sido alcançada, 12 países, incluindo Índia e Brasil, levaram muitos anos para atingir a meta de eliminação nacional de <1 caso por 10.000 pessoas (OMS 2017; MAYMONE *et al.*, 2020). Isso foi atribuído à transmissão contínua de *Mycobacterium leprae* de casos não tratados existentes e, em parte, aos programas intensivos de detecção de novos casos em operação em áreas endêmicas. Atualmente, Índia, Brasil e Indonésia são os três principais países com carga máxima de hanseníase (MAYMONE *et al.*, 2020).

A OMS estabeleceu a meta de “interromper a transmissão global da hanseníase até 2020”. No entanto, ainda há muitos desafios a serem superados antes de atingir esses objetivos. O estudo de SENGUPTA (2018) descreveu brevemente o cenário da hanseníase na Índia, mostrando uma abordagem preventiva a ser considerada no programa de eliminação e também descreveu as medidas de controle da doença tanto em nível comunitário como nacional. Entre essas medidas está o diagnóstico precoce e tratamento de casos ativos na comunidade, a proteção dos contatos dos casos, a redução na taxa de inadimplência dos profissionais da saúde que atuam com hanseníase, o rastreamento de contato, redução da discriminação social dos

pacientes com hanseníase e a falta de conhecimento sobre os sinais e sintomas da hanseníase na comunidade.

Segundo a Organização das Nações Unidas, o Brasil é o responsável por 11,6% de todos os casos de hanseníase no mundo. Para mudar esses dados, o Sistema Único de Saúde brasileiro atua por meio de programas voltados tanto ao tratamento quanto à prevenção dessa doença. O período entre 1995-2000 foi um marco na hanseníase no Brasil com a implementação das medidas delineadas pelo plano de eliminação da hanseníase (ANDRADE *et al.*, 2013; MIGUEL *et al.*, 2021). Dados demonstraram uma redução significativa no número de casos de hanseníase no Brasil na última década. As regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram maiores taxas de mortalidade padronizadas por idade. Diante disso, os autores evidenciaram que as ações de controle da disseminação e desfechos desfavoráveis da hanseníase têm sido efetivas na maioria dos estados brasileiros, na última década (MIGUEL *et al.*, 2021).

O estudo realizado em um Estado da região Nordeste do Brasil mostra que, apesar dos avanços observados na redução do coeficiente de detecção geral em menores de 15 anos, a hanseníase ainda representa um problema de saúde pública no Estado (SOUZA *et al.*, 2020). As desigualdades socioeconômicas entre as regiões brasileiras são apontadas como a principal causa para a discrepância da prevalência, por ter relação histórica com a epidemiologia das doenças

infectocontagiosas, entre essas doenças, a hanseníase (RIBEIRO *et al.*, 2018). Diante disso, evidencia-se que as medidas contra a hanseníase devem continuar e ser intensificadas nas regiões de maiores agravos, visando um efetivo controle homogêneo da doença. Recomenda-se adaptar a política de atenção à hanseníase conforme a realidade de cada região brasileira, uma vez que a prevalência da doença apresenta distribuição heterogênea.

Com base em fatores epidemiológicos e operacionais, a estratégia global de eliminação depende da estratificação geográfica das áreas endêmicas para intensificar as atividades de controle (NICCHIO *et al.*, 2016). Como também, o compromisso de cada região intensificar suas estratégias de controle e erradicação da hanseníase.

Em 2017, a OMS publicou a cartilha “Estratégia Global para Hanseníase 2016–2020 (OMS 2017). Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase”. Essa estratégia global se enquadra no propósito da OMS em oferecer cobertura universal de saúde com ênfase em crianças, mulheres e populações vulneráveis. Além disso, ela contribuirá para alcançar o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 - saúde e bem-estar para todos até 2030. O objetivo é reduzir ainda mais a carga de hanseníase no âmbito global e local. A estratégia está assentada em três pilares: (1) Fortalecer o controle, a coordenação e a parceria do governo; (2) Combater a hanseníase e suas complicações; (3) Combater a

discriminação e promover a inclusão (OMS 2017).

Esses pilares abrangem amplas áreas essenciais de intervenção, as principais modificações operacionais estratégicas são: Detecção precoce dos casos, detecção dos grupos de maior risco, e melhoria do acesso das regiões, endêmicas, desenvolvimento de planos nacionais para garantir o exame de todos os contatos próximos, promoção das etapas rumo ao uso de um esquema terapêutico uniforme e mais curto para todos os tipos de hanseníase, com base no PQT, além de incorporação de intervenções específicas contra o estigma e a discriminação das pessoas com hanseníase (OMS 2017).

Observa-se que essa cartilha traz informações e medidas que países como Índia e Brasil estão realizando para diminuir a incidência de casos de hanseníase. Logo, destaca-se que o apoio da OMS é de suma importância para que essas medidas para estratégia global sejam de fato concretizadas. Além disso, é necessário medir a carga de hanseníase de forma mais abrangente e as intervenções preventivas devem também ser centradas no contato, podendo assim fazer parte dessa estratégia global de eliminação (NAAZ *et al.*, 2017). Portanto medidas como diagnóstico precoce e pesquisas de novos tratamentos adjuvantes são de suma importância para a diminuição de casos de hanseníase a nível global.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Eliminar a hanseníase representa um desafio que requer o cumprimento rigoroso das ações de vigilância epidemiológica, aliada a ferramentas que subsidiem o diagnóstico precoce, auxiliando e complementando a avaliação clínica, por meio da ampla inclusão de exames diagnósticos com maior sensibilidade e de fácil execução, a fim de aprimorar a avaliação dos contatos.

A vulnerabilidade social da população está associada ao risco de hanseníase, o que explica a persistência, por décadas, de regiões com precárias condições sociais e elevadas taxas de detecção da doença. Todas as ações de busca ativa de casos novos, avaliação de comunicantes, ações de prevenção para diagnóstico precoce e tratamento adequado podem contribuir para o controle da endemia, porém devem ser aliadas a medidas que busquem a detecção de áreas prioritárias pela maior vulnerabilidade, a fim de nortear intervenções mais efetivas com inclusão social, fonte de renda e melhorias da condição de vida em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, M.V. *et al.* Desigualdade Socioeconômica no acesso aos serviços de Saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Economia Aplicada*, v. 17, p. 623-645, 2013.
- ARAÚJO, S.M. & SILVA, L. N. Vulnerabilidades em casos de hanseníase na atenção primária à saúde. *Revista Científica da Escola de Saúde Pública de Goiás Cândido Santiago*, v. 3, p. 38-50, 2019.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos em Hanseníase Baciloscopia, v. 54, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase: 68. 2017.
- EICHELMANN, K. *et al.* Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*, v. 104, p. 554-563, 2013.
- GELUK, A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. *Semin Immunol*. v. 39, p. 111-118, 2018.
- GURUNG, P. *et al.* Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, v. 25, p. 1315-1327, 2019.
- HACKER, M.A. *et al.* O. Leprosy incidence and risk estimates in a 33-year contact cohort of leprosy patients. *Sci Rep*, v. 11, p. 1947, 2021.
- KHATOON, S. *et al.* Diagnostic utility of PCR in detection of clinical cases and carriers of leprosy: A cross sectional study at a tertiary care teaching hospital in central India. *Indian J Med Microbiol*, 2021.
- MAYMONE, M.B.C. *et al.* Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol*, v. 83, p. 1-14, 2020.
- MAYMONE, M.B.C. *et al.* Leprosy: Treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*, v. 83, p. 17-30, 2020.
- MENDES DO NASCIMENTO, A.C. *et al.* Leprosy Relapse: a Retrospective Study on Epidemiological, Clinical and Therapeutics Aspects at a Brazilian Referral Center. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022.
- MIGUEL, C.B. *et al.* Leprosy morbidity and mortality in Brazil: 2008-2018. *Braz J Infect Dis*, v. 25, p. 101638, 2021.
- NAAZ, F. *et al.* Challenges beyond elimination in leprosy. *Int J Mycobacteriol*. v. 6, p. 222-228, 2017.
- NICCHIO, M.V. *et al.* Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. *Acta Trop*. v. 163, p. 38-45, 2016.
- NOGUEIRA, P.D. & Dos Santos, A.C.D. Avaliação da incidência de hanseníase no estado do Pará entre os períodos de 2000 a 2020: revisão narrativa. *Pensar academico*, v.19, p. 727-741, 2021.
- OBADIA, D.L. *et al.* Hanseníase: correlação clínico-histopatológica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, 2011.
- OMS. Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. Estratégia global para hanseníase, 2017.
- OMS. Nova Deli: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático;. Diretrizes para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Hanseníase, 2018.
- RIBEIRO, M.D.A. *et al.* B. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. *Rev Panam Salud Publica*. v. 42, 2018.
- SENGUPTA, U. Elimination of leprosy in India: An analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. v. 84, p. 131-136, 2018.
- SOUZA, C.D.F. *et al.* Epidemiological monitoring of leprosy indicators in Sergipe (2001-2015): segmented regression analysis. *An Bras Dermatol*. v. 95, p. 508-510, 2020.
- SOUZA, C.S. Hanseníase formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina*, 1997.
- VAN HOOIJ, A. *et al.* BCG-induced immunity profiles in household contacts of leprosy patients differentiate between protection and disease. *Vaccine*. v. 39, p. 7230-7237, 2021.

CAPÍTULO 3

SÍFILIS NA DIMENSÃO DA SAÚDE GLOBAL

Palavras-Chave:

Sífilis, Infecção Sexualmente Transmissível, Saúde Pública

MARIELI BORBA DO NASCIMENTO¹

FERNANDA IVANSKI²

AUDINEIA MARTINS XAVIER³

DILCINÉIA BARBOSA³

RAFHAELLA ROSA HORST MASSUQUETO³

MILENA LETUSA VIEIRA⁴

1. Bacharel em Enfermagem, mestranda em Ciências Aplicadas à Saúde - Universidade Estadual do Oeste do Paraná- UNIOESTE.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
3. Bacharel em Enfermagem, Mestre em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
4. Bacharel em Enfermagem - Uniguairacá Centro Universitário.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela *Treponema pallidum*, bactéria gram-negativa de alta patogenicidade. É uma doença que teve seus primeiros casos na Europa, por conta da promiscuidade, das casas de prostituição e a falta de entendimento por parte da medicina que naquela época, fizeram com que a doença disseminasse rapidamente por todo o continente, matando milhares de pessoas (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006).

A transmissão pode ocorrer por meio de relações sexuais desprotegidas via oral, vaginal ou anal. Também pode acontecer por transfusão sanguínea, ou da forma congênita: da mãe para o feto (BRASIL, 2014; LASAGABASTER; GUERRA, 2019). Quanto ao período de infecção da sífilis adquirida ao longo da vida, ela pode ser classificada como: recente (com tempo de evolução menor que um ano) ou tardia (com mais de um ano de evolução) (ASSUNÇÃO e RAMOS, 2009).

Avelleira e Bottino (2006), ressaltam que a principal forma de inoculação do *Treponema pallidum* decorre de relações sexuais sem proteção, após pequenas abrasões na genitália. O agente etiológico atinge o sistema linfático regional e, por disseminação hematogênica, atinge partes do corpo. A resposta da defesa local resulta em erosão e exulceração no ponto de inoculação, enquanto a disseminação sistêmica resulta na produção de complexos

imunes circulantes que podem depositar-se em qualquer órgão.

Já na sífilis adquirida do parceiro para a mulher gestante, ocorre a presença de lesões (cancro duro, condiloma plano, placas mucosas, lesões úmidas). O contágio é maior nos estágios iniciais da infecção, sendo reduzido gradativamente à medida que ocorre a progressão da doença. No entanto, essas lesões são pouco sintomáticas e passam despercebidas na maioria dos casos. A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer fase da gestação com uma média de 100% na fase primária, 90% na fase secundária e 30% na fase latente (BRASIL, 2017). Os desfechos clínicos podem ainda ser mais graves. Cerca de 40% das gestantes não tratadas ou tratadas inadequadamente, e isso inclui o tratamento do parceiro, evoluem para aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro e morte perinatal, além dos 80% de recém-nascidos de mães com sífilis, que podem apresentar problemas auditivos, oftálmicos e neurológicos (OLIVEIRA, 2016).

Ao nascer, a criança com sífilis congênita pode apresentar lesões bolhosas, ricas em treponemas, nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, ao redor da boca e do ânus. Mesmo quando não se manifesta com essas características, a infecção congênita pode permanecer latente, vindo a se expressar durante a infância ou mesmo na vida adulta (BRASIL, 2015).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a sífilis em todos os tipos clínicos se baseia na realização de testes diretos ou imunobiológicos, e o critério de escolha é feito de acordo com o estágio e progressão da doença (BRASIL, 2014a). Nos serviços de saúde do Brasil, os testes imunológicos são os mais utilizados, tendo em vista a praticidade e a rápida visualização do resultado. Estes testes são classificados como treponêmicos e não treponêmicos (BRASIL, 2005).

O teste não treponêmico de maior utilização é o VDRL, que detecta anticorpos não específicos e torna-se reagente cerca de três semanas após o aparecimento do cancro duro. Porém os protocolos assistenciais indicam pesquisa de anticorpos treponêmicos em pacientes com amostras reagentes por meio de VDRL, antes da confirmação diagnóstica (BRASIL, 2005; BRASIL, 2015; OLIVEIRA, 2016).

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos e são necessários para confirmação dos casos, são eles: hemaglutinação e aglutinação passiva TPHA, imunofluorescência indireta FTA-Abs, quimioluminescência EQL, ensaio imunoenzimático indireto ELISA, testes rápidos ou imunocromatográficos (BRASIL, 2005; BRASIL, 2015).

No indivíduo infectado pelo *Treponema pallidum*, os testes treponêmicos permanecem reagentes indefinidamente, mesmo nos indivíduos tratados. Os não treponêmicos tendem à negatização após o tratamento e por isso são

utilizados no seguimento. No entanto, alguns indivíduos podem apresentar testes não treponêmicos persistentemente reagentes, em baixas titulações, após o tratamento (cicatriz sorológica). Essa baixa titulação também se verifica nos indivíduos com sífilis latente, por isso, na ausência de registro de tratamento, indivíduos com títulos baixos em testes não treponêmicos devem ser “re” tratados (BRASIL, 2017).

Outra forma de pesquisa do *Treponema pallidum* é por microscopia de campo escuro, também chamado de exame direto. Este pode ser realizado por meio do exsudato seroso das lesões ativas, que deve ser livre de eritrócitos e, pode ser realizado tanto nas lesões primárias, como nas lesões secundárias da sífilis (OMS, 2015).

O material para exame direto de sífilis, deve ser analisado por meio de microscópio com condensador de campo escuro, imediatamente após a coleta da amostra. Para sua identificação, são necessários profissionais capacitados e experientes capazes de diferenciar o *Treponema pallidum* de treponemas não patogênicos e outros organismos também espiralados que são comumente encontrados nas membranas genitais ou mucosa anal. Não é recomendado exame direto em lesões orais, pois a cavidade oral é frequentemente colonizada por outras espiroquetas que podem confundir o diagnóstico da sífilis (BRASIL, 2014b).

O VDRL é o teste mais utilizado para a triagem sorológica da sífilis em gestantes e da sífilis adquirida, tendo em vista a sua elevada sensibilidade (78 a 100%) e a possibilidade de titulação, o que permite o acompanhamento sistemático do tratamento, além de apresentar para sua realização técnica simples, rápida e ser de baixo custo (AVALLEIRA e BOTTINO, 2006).

Do ponto de vista técnico, a utilização de testes imunológicos permanece como sendo a principal forma de se estabelecer o diagnóstico da sífilis. Porém, no recém-nascido, testes positivos, treponêmicos ou não, são limitados em razão da transferência passiva de anticorpos IgG maternos que, no entanto, tendem progressivamente a declinar até a sua negatização, ao fim de alguns meses. Na ocorrência de sífilis congênita, os títulos se mantêm ou ascendem, caracterizando uma infecção ativa. O ideal para melhorar a qualidade dos serviços e a eficácia dos testes, é que seja realizado de rotina o teste confirmatório treponêmico na gestante a partir de todo teste não-treponêmico reagente, ou seja, a partir de títulos de 1:1 (BRASIL, 2005).

Ainda sobre o diagnóstico da doença, na sífilis congênita é frequente o aparecimento precoce de alterações ósseas, ressaltando a importância da avaliação radiológica de ossos longos, para a complementaridade de um caso positivo. As alterações que envolvem metafise e diáfise de ossos longos, são encontradas em 75% a 100% das crianças que apresentam

evidências clínicas de sífilis congênita recente (BRASIL, 2005).

O tratamento da sífilis deve ser realizado considerando-se eficácia, segurança, posologia, via de administração, custo, adesão e disponibilidade. Cabe destacar que o tratamento deve ser estendido aos parceiros sexuais em busca de maior impacto da estratégia, especialmente, na sífilis durante a gestação. A sinergia entre o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da sífilis, especialmente durante a gravidez leva à prevenção da transmissão vertical, devendo ser valorizada em todos os níveis de atenção (BRASIL, 2015).

Oliveira (2016), afirma que o tratamento deve ser orientado com base nos estágios clínicos da doença, após o controle trimestral de cura para acompanhamento da queda das titulações. Em caso de aumento da titulação ou de interrupção do tratamento, ou ainda em casos em que haja um intervalo maior que sete dias entre as séries medicamentosas, fica justificado o reinício do tratamento.

TRATAMENTO

Desde 1928, com a descoberta do poder bactericida do fungo *Penicilium notatus*, a penicilina é a substância de maior uso nos tratamentos de sífilis, a ação dela resulta na entrada de água no treponema, o que acaba por destruí-lo. Ela age em todos os estágios da sífilis. A sensibilidade do treponema à droga, a rapidez da res-

posta com regressão das lesões primárias e secundárias com apenas uma dose são vantagens que permanecem até hoje. A penicilina continua como droga de escolha, e até o momento não foram documentados casos de resistência. Além de ser considerada a única droga eficaz no tratamento durante a gestação (AVELLEIRA e BOTTINO, 2006).

O desconforto gerado pela aplicação intramuscular da penicilina benzatina, acaba por influenciar a aderência, sendo necessárias alternativas de tratamento. Drogas testadas mais recentemente como; doxacilina, tetraciclina e eritromicina, demonstraram atividade contra o *Treponema pallidum*, mas não são superiores à penicilina, devendo ser mantidas como drogas de segunda linha (BRASIL 2014a; BRASIL 2017).

Nos recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do VDRL do recém-nascido, deve-se realizar: hemograma, radiografia de ossos longos, punção lombar (na impossibilidade de realizar este exame, tratar o caso como neurosífilis), e outros exames, quando clinicamente indicados.

O CONTEXTO SÍFILIS NA SAÚDE PÚBLICA

O Ministério da Saúde (MS) estabeleceu desde 1986, uma “Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública”, que deve ser seguida nos serviços de saúde públicos e privados em todo o

território nacional, tornando desde então a Sífilis Congênita uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 2014a). Desde então, rotineiramente, conforme a incidência e prevalência de algumas doenças e agravos esta lista é atualizada e publicada para que os serviços se adequem a ela.

Atualmente, está em vigência a Portaria no 204, de 17 de fevereiro de 2016, que trata da ocorrência de suspeita ou confirmação de eventos de saúde pública, doenças e agravos que, são de comunicação obrigatória à autoridades de saúde, e deve ser realizada por todos os profissionais ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados (BRASIL, 2015).

Como a sífilis é de notificação compulsória nacional, com o objetivo de aprimorar a vigilância epidemiológica, o MS revisou a definição de casos de sífilis congênita, que vem passando por diferentes modificações nas últimas duas décadas; e sífilis em gestantes, conforme os quadros 5 e 6, bem como os casos de sífilis adquirida. Entende-se por definição de caso, a ação que possibilita a identificação de indivíduos que apresentam um agravo ou doença, de forma a padronizar critérios para o monitoramento das condições de saúde e para a descrição da ocorrência de doença em uma determinada população. É um conjunto específico de critérios aos quais um determinado indivíduo deve atender para ser considerado um caso de

uma doença ou agravo sob investigação (TAYRA *et al.*, 2007; BRASIL, 2007).

O sistema de vigilância epidemiológica, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), tem sido a principal fonte de informações para o conhecimento da magnitude da sífilis congênita e o monitoramento das recomendações, possibilitando uma melhor utilização dos recursos de saúde pública (BRASIL, 2014b).

Desde a década de 1980, a sífilis em especial a congênita, é considerada completamente prevenível, tendo em vista a disponibilidade de recursos tecnológicos para o diagnóstico e o tratamento simples, barato e eficaz, além da capacidade técnica e operacional do sistema de saúde em usar tais recursos, desde que a gestante seja diagnosticada e tratada de forma precoce e adequadamente, e não haja reinfeção. As ações para o alcance da meta de eliminação da sífilis congênita não podem concentrar-se somente na vigilância no momento do nascimento (BRASIL, 2007).

Com base nos dados de 2009-2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou o número de casos incidentes de doença sexualmente transmissíveis e curáveis em 376,4 milhões, dos quais 127,2 milhões (95% IC: 95,1-165,9 milhões) de casos são de clamídia, 86,9 milhões (95% IC: 58,6-123,4 milhões) de casos são de gonorreia, 156,0 milhões (95% IC:

103,4-231,2 milhões) de casos são de tricomoníase e 6,3 milhões (95% IC: 5,5-7,1 milhões) de casos são de sífilis (BRASIL, 2020).

Globalmente a sífilis em homens e mulheres teve prevalência de 0,5% (95% IC: 0,4-0,6), com valores regionais variando de 0,1 a 1,6%. Ainda de acordo com a OMS, no Brasil a situação da sífilis não difere de outros países. Visto que os casos da infecção são preocupantes e a infecção precisa de controle (BRASIL, 2020).

No que diz respeito à sífilis adquirida, a taxa de detecção apontou para 72,8 casos por 100.000 habitantes, em 2019. No mesmo ano a sífilis em gestantes teve cerca de 20,8/1.000 nascidos vivos; a taxa de incidência de sífilis congênita é de 8,2/1.000 nascidos vivos; e a de mortalidade por sífilis congênita, de 5,9/100.000 nascidos vivos.

Destaca-se o papel do(a) enfermeiro(a) no manejo desta doença, em consonância com a Portaria no 2.488, de 21 de outubro de 2011, que aprova a Política Nacional da Atenção Básica e estabelece, entre outras atribuições específicas do(a) enfermeiro(a), a realização de consulta de enfermagem, procedimentos, atividades em grupo e, conforme protocolos ou outras normativas técnicas estabelecidas pelo gestor federal, estadual, municipal ou do Distrito Federal, observadas as disposições legais da profissão, a solicitação de exames complementares, a prescrição de medicações e o encaminhamento,

quando necessário, de usuários a outros serviços. Além disso, a Lei no 7.498, de 25 junho de 1986, que dispõe sobre a regulamentação do exercício de enfermagem, estabelece que cabe ao (à) enfermeiro (a), como integrante da equipe de saúde, a prescrição de medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde (BRASIL, 2015). Soares *et al.* (2017) confirmam a necessidade do fortalecimento do pré-natal, com a captação precoce da gestante pela Atenção Básica, e a ampliação da cobertura diagnóstica e tratamento oportuno e adequado desta gestante e seu parceiro, como medida preventiva da sífilis congênita.

A sífilis impacta negativamente, não somente no Brasil mas também em toda a América Latina, os fatores que contribuem para a persistência da enfermidade são amplamente descritos, entre eles a epidemia de aids que coloca à prova a capacidade de resposta institucional dos governos às infecções sexualmente transmissíveis, além das características de vulnerabilidade de mães com sífilis, semelhantes às encontradas nesta pesquisa. As condições das mulheres, com baixa escolaridade, a maioria delas entre 20 e 30 anos de idade, solteiras, e em piores condições socioeconômicas, também estão associadas em todo mundo à presença de sífilis materna, e maior risco de reinfecção (HOLLANDA, *et al.*, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis apresenta em nosso meio um perfil de agravo recrudescente, assim conhecer as características dos portadores se faz importante, pois a partir dos dados epidemiológicos são formuladas políticas públicas para controle da sífilis, sendo a notificação compulsória uma ferramenta fundamental.

Ao que se refere a capacidade de transmissão vertical, pode-se inferir que os fatores determinantes da sífilis congênita se concentram não apenas na qualidade do acompanhamento ofertado à mulher no pré-natal, mas está enraizada em fatores sociais, econômicos, culturais e comportamentais em que as mesmas vivenciam. Dessa forma, deve haver uma preocupação das políticas públicas no sentido de agir sobre os determinantes sociais visando melhorar as condições de saúde vigentes.

Considerando que a sífilis apresenta métodos simples de diagnóstico, a implementação do teste rápido já na primeira consulta de pré-natal, tratamento simples e de baixo custo, além das inúmeras formas de prevenção conhecidas, discutidas e orientadas a anos, arrisca-se dizer que é inadmissível, a ocorrência da incidência da sífilis congênita, submetendo tal patologia, como um desafio de saúde pública passível de ser superado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSUNÇÃO, A. V. R. & RAMOS, A. N. Jr. Transmissão vertical de doenças: aspectos relativos ao vírus da imunodeficiência humana e ao *Treponema pallidum* em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Revista APS*, v. 12, n. 2, p. 194-203, abr/jun, 2009.

AVELLEIRA, J. C. R. & BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. v. 81, p. 111-26, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Série TELELAB: Diagnóstico de Sífilis. Brasília, 2014b. Disponível em: <<http://www.telelab.aids.gov.br/>>. Acesso em: 18 jan 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento de Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único (recurso eletrônico) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento de Epidemiologia em Serviços. 2. Ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Universidade Federal de Santa Catarina - Diagnóstico da Sífilis. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Universidade Federal de Santa Catarina - Diagnóstico da Sífilis. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico Especial. Número Especial. Out, 2020.

LASAGABASTER, M. A. & GUERRA, L. O. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, v. 37, 2019.

OLIVEIRA, S. I. M. Notificações de Sífilis gestacional e congênita: uma análise epidemiológica. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

TAYRA, A. *et al.* Duas décadas de vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: a propósito das definições de caso. *DST. Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. v. 19, p. 111-119, 2007.

CAPÍTULO 4

HIV/AIDS: UMA ANÁLISE DO CONTEXTO GLOBAL

Palavras-Chave:

HIV, AIDS, Retrovírus

BÁRBARA LUISA FERMINO¹

FERNANDA IVANSKI²

MARIELI BORBA DO NASCIMENTO³

MICHELE TEIXEIRA⁴

ANA LURDES CHARNOSKI⁴

1. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR
3. Bacharel em Enfermagem pela Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO e Mestranda em Ciências Aplicadas à Saúde - Universidade Estadual do Oeste do Paraná- UNIOESTE.
4. Bacharel em Enfermagem, Mestre em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

O HIV é um retrovírus (família *Retroviridae*) capaz de sintetizar, durante seu ciclo replicativo, um genoma intermediário de DNA a partir de uma molécula molde de RNA. Sua infecção caracteriza-se com longo período de incubação, semelhante ao observado em outros vírus do gênero *Lentivirus*, uma vez que seus sintomas tardam a aparecer devido ao seu lento desenvolvimento (HOFFMANN *et al.*, 2007). A teor classificatório, o HIV pode ser separado em dois tipos semelhantes morfológica-mente, denominados HIV-1 e HIV-2. Entretanto, diferenças marcantes quanto a sua patogenicidade e dispersão mundial são encontradas, sendo o HIV-1 conhecido por ser o agente causador da pandemia mundial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), enquanto o HIV-2 possui uma menor dispersão restrita ao oeste da África e algumas localidades da Europa (RAMBAUT *et al.*, 2004).

Duas fitas simples e idênticas de RNA, contendo aproximadamente 10 mil nucleotídeos cada, compõem o genoma deste vírus. Estas, por sua vez, codificam nove genes dos quais três que compõem todos os retrovírus e são essenciais para que ocorra o processo infeccioso: *ENV*, *GAG* e *POL*. O envelope viral possui as glico-

proteínas de superfície gp120 e gp41, codificadas por *ENV*, já as proteínas estruturais que compõem o capsídeo são compostas por *GAG*, e o gene *POL*, por sua vez, codifica as enzimas virais integrase, protease e transcriptase reversa (HOFFMANN *et al.*, 2007). Quanto aos outros seis genes, possuem apenas funções acessórias de cunho infeccioso (MILLER & SARVER, 1997; CULLEN, 1998; FRITSCH, 2020).

O ciclo replicativo viral tem seu ponto de partida na interação das glicoproteínas do envelope viral com o receptor CD4 presente na superfície de células que compõem o sistema imune, como linfócitos T, macrófagos, monócitos, microglia e células dendríticas. Entretanto, esta ação não é suficiente para que a fusão das membranas do vírus na célula hospedeira ocorra, sendo necessário que a interação com co-receptores também seja estabilizada, para tanto a gp120 estará se ligando mais comumente a CCR5 e CXCR4. Então, após a efetivação do mecanismo de entrada, o capsídeo do vírus passa por um processo de desintegração, liberando o material genético viral no citoplasma. Após isso, as enzimas do vírus iniciam o processo de transcrição reversa da fita de RNA, fazendo com que o DNA de dupla fita seja translocado até o núcleo e integrado no genoma celular. Feita a integração, este segmento de DNA viral será transcrito como uma poliproteína que pode ser clivada pela enzima protease, possibilitando que as proteínas do vírus organizem-se

de forma adequada para que a construção do ví-
rion ocorra, e como consequência, haja o brota-
mento (HOFFMANN *et al.*, 2007).

O principal alvo de infecção do HIV-1
são os linfócitos T CD4. Devido a isto, este tipo
celular acaba por sofrer uma grande redução ao
passo que a doença evolui, impactando a saúde
do indivíduo infectado de forma que evolua para
imunodeficiência e o conseqüente acometi-
mento por doenças oportunistas, que podem le-
var a óbito. Para caracterizar a evolução da do-
ença pode ser dividida em três fases, sendo es-
tas: a aguda (que ocorre logo após a infecção); a
crônica; e por fim, a fase de AIDS (FRITSCH,
2020).

Em fases agudas, o sujeito apresenta
uma viremia elevada, com sintomas aparentes
ou não, que podem ser inespecíficos e muito se-
melhantes a um quadro gripal. Passadas algu-
mas semanas, com a reação dos linfócitos T ci-
totóxicos HIV- específicos, ocorre a diminuição
da carga viral circulante (MELLORS *et al.*,
1995). Ao avançar para fase crônica, a principal
característica apresentada neste período passa a
ser um balanço entre a replicação viral e a res-
posta imune do hospedeiro no que se relaciona
ao processo de infecção. Esta fase pode durar
anos, e não apresentar sintomas que indiquem a
presença do vírus, contudo, a progressiva redu-
ção de linfócitos T CD4 faz-se presente, e como
consequência o indivíduo passa a apresentar tra-
ços imunossupressivos, tornando-se mais sus-
cetível à infecções oportunistas. A fase de maior

risco da AIDS é atingida no momento em que a
contagem de linfócitos T CD4 é inferior a marca
de 350 células/uL de sangue e esta imunossu-
pressão passa a favorecer o aparecimento de pa-
tologias fúngicas e bacterianas, ou mesmo neo-
plasias, como o sarcoma de Kaposi (MINISTÉ-
RIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE
HIV/AIDS, 2018). Neste período que o paciente
se encontra com uma ineficiência do sistema
imunológico tão alta, a ponto de não controlar a
replicação viral, que a viremia volta a torna-se
elevada, bem como grave imunossupressão e
deficiência em combater infecções por patóge-
nos oportunistas (HOFFMANN *et al.*, 2007).

DIAGNÓSTICO

Segundo Ministério da Saúde, Cordena-
ção de HIV/AIDS, 2018, as estratégias de testa-
gem em laboratório têm o objetivo de melhorar
a qualidade do diagnóstico da infecção recente
pelo HIV e, ao mesmo tempo, fornecer uma
base racional para assegurar que o diagnóstico
seja seguro e concluído em tempo hábil. Logo,
preconiza-se uma metodologia de triagem de
que emprega fluxogramas utilizando como refe-
rência a classificação de Fiebig, ou seja, um sis-
tema com capacidade de detecção em um esta-
giamento inicial da doença para uma compreen-
são detalhada do tempo de curso da viremia e da
soroconversão durante a infecção primária pelo
HIV é pré-requisito importante para entender e

aperfeiçoar fluxogramas diagnósticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018).

Este sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV-1 inclui projeções da duração da evolução da doença, baseando-se no padrão de reatividade dos exames de RNA viral, antígeno p24, Imunoenzimático de terceira geração e Westernblot. A primeira observação importante é de que cada ensaio de detecção pelo HIV possui uma característica progressiva quanto a sua reatividade, permitindo

que cada marcador em circulação apareça em um estágio referente à infecção. Dessa forma, permite-se definir um padrão único de reatividade a um ou mais ensaios. Devido ao seu caráter detalhado, tal sistema torna mais fácil o entendimento de qual ensaio ou fluxograma é o melhor para definir um diagnóstico da infecção em situações diferentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018). A Tabela 4.1 exemplifica cada um destes estágios:

Tabela 4.1 Classificação de Fiebig para Estagiamento Laboratorial da Infecção pelo HIV

Estágio	Marcador				Duração em dias	
	RNA	p24Ag	IE (3aG)	WB	Individual	Cumulativo
0					10 (7-21)	10
I	+				7 (5-10)	17
II	+	+			5 (4-4)	22
III	+	+	+		3 (2-5)	25
IV	+	±	+	+ (-p31c)	6 (4-8)	31
V	+	±	+	+ (-p31c)	70 (40-122)	101
VI	+	±	+	+ (+p31c)	Sem limite de duração	Sem limite de duração

Fonte: COHEN *et al.*, 2010. (Adaptado de: HIV - Estratégias para Diagnóstico no Brasil Telelab/MS).

- Estágio 0 (ou período de eclipse): Os marcadores virais em amostras de sangue são ausentes. Possui duração média de 10 dias, tendo seu ponto de partida na infecção e finalizando na detecção de RNA viral (CHOEN *et al.*, 2010);
- Estágio I: o RNA viral passa a ser detectável em amostras de sangue. Entretanto, nenhum outro ensaio laboratorial mostra-se positivo. Dura em média, 5 dias (CHOEN *et al.*, 2010);
- Estágio II: os testes para RNA viral e antígeno p24 são positivos, mas os anticorpos estão ausentes (não reagente) no Imunoenzimático. A duração média desse estágio é de 3 a 5 dias (CHOEN *et al.*, 2010);;
- Estágio III: RNA, antígeno p24 e imunoenzimático de terceira geração (sensíveis à detecção de IgM anti-HIV) são reagentes, mas o Western blot não mostra bandas específicas do HIV-1. Esse estágio é o mais curto e tem duração média de 2 a 3 dias (CHOEN *et al.*, 2010);

- Estágio IV: Similar ao estágio III, mas com padrão indeterminado no Western blot, ou seja, a presença de bandas específicas de HIV-1, mas que não preenchem os critérios de interpretação de Western blot positivo, que é definido pela presença de duas de três bandas seguintes: p24, gp41 ou gp120/160. A duração média é de 5 a 6 dias (CHOEN *et al.*, 2010);
- Estágio V: Assim como o estágio IV, mas com padrão positivo de Western blot, exceto pela ausência de reatividade da proteína p31 (pol). Esse estágio é mais longo e o tempo médio até o aparecimento da p31 é de 69 dias (CHOEN *et al.*, 2010);
- Estágio VI: Concordante ao estágio V, mas com o padrão de reatividade do Western blot completo, incluindo a banda p31. A duração desse estágio não é definida; no entanto, ele pode ser subdividido em dois períodos de infecção: recente e crônica. Essa subdivisão é baseada em testes laboratoriais que exploram certas características dos anticorpos anti-HIV, como quantidade (concentração), avidez e proporção. Dependendo do teste utilizado, a infecção recente tem duração de 120 a 180 dias após a infecção (CHOEN *et al.*, 2010);

Os testes de terceira geração podem detectar IgM e IgG e representam um avanço recente no diagnóstico da infecção pelo HIV; entretanto, novas tecnologias têm sido desenvolvidas, como os ensaios de quarta geração, que

combinam a detecção de antígenos e anticorpos, o que pode encurtar ainda mais a janela de diagnóstico do HIV (GADELHA, *et al.*, 2003).

Os ensaios das gerações 3 e 4 são mais sensíveis do que os testes confirmatórios tradicionais (Western Blot-WB, Imuno Blot-IB ou Imuno Bolt rápido-IBR), portanto os fluxogramas que usam essa combinação de ensaios não são adequados para a detecção de infecções recentes e de baixo grau trazendo a necessidade da realização de testes moleculares, que serão empregados como testes confirmatórios, são mais adequados para o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes (MILLER, *et al.*, 2003).

Por outro lado, existem pessoas conhecidas como “Controladores de elite” que mantêm a viremia em níveis que podem não ser detectáveis em testes moleculares. Nesses casos, apenas testes confirmatórios (WB, IB e IBR) podem ser usados para o diagnóstico. A estimativa do número de indivíduos considerados controladores de elite depende de dois parâmetros: o valor da carga viral e o valor do tempo para o qual os indivíduos mantêm a carga viral abaixo (ou igual) a esse valor. Estudos recentes de indivíduos infectados e doadores de sangue mostraram que os controladores de elite ocorrem em não mais que 1% dos indivíduos diagnosticados (MILLER, *et al.*, 2003).

É importante observar que no fluxograma para confirmação por meio de testes moleculares, controladores elite e indivíduos não infectados, mas com resultados falsos positivos

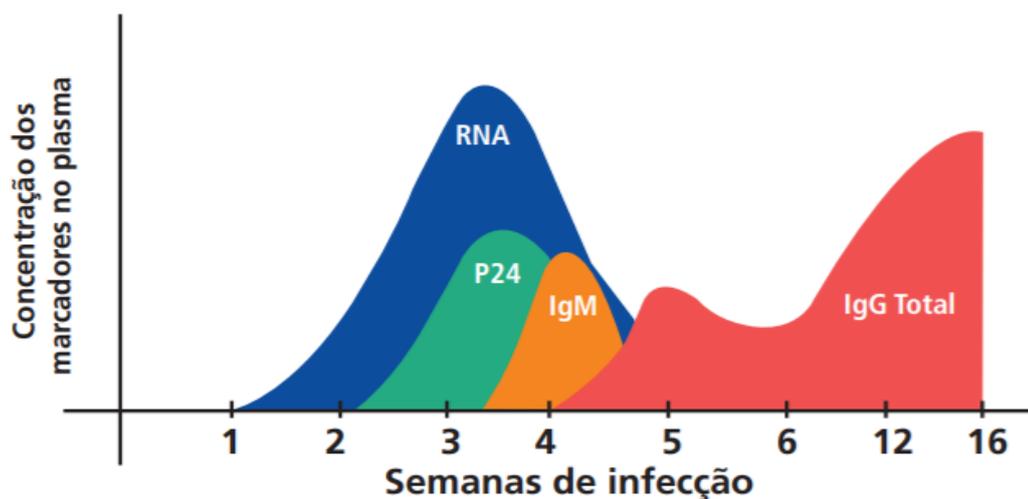
nos testes de triagem, também terão resultados negativos nos testes moleculares. A distinção entre essas duas condições será feita pelos testes confirmatórios, dada a diversidade dessas condições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018)..

Dessa forma, não é possível utilizar apenas um fluxograma para abranger todas as condições que surgem quando a infecção pelo HIV é diagnosticada. Portanto, casos de infecção recente são melhor identificados através de ensaios de 4ª geração como teste de triagem e um teste molecular como teste confirmatório, enquanto que os controladores de elite são facilmente identificados com Imunoenzimático de 3ª

ou 4ª geração e um Westernbolt como teste confirmatório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018).

Na fase crônica da infecção, que constitui a maioria (>95%) dos casos diagnosticados, a identificação pode ser bem sucedida com qualquer combinação dos testes de triagem, sejam eles de 3ª ou 4ª geração, seguido por Westernbolt ou outro teste molecular, como ensaio confirmatório (MILLER, *et al.*, 2003) . Para ilustrar de forma didática, a Figura 4.1 representa os marcadores encontrados na corrente sanguínea ao longo do período infeccioso:

Figura 4.1 Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período que surgem após a infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo



Fonte: BUTTÒ, S.; *et al.*, 2010. (Adaptado de: HIV - Estratégias para Diagnóstico no Brasil Telelab/MS).

As estimativas de infecções recentes ou agudas que requerem diagnóstico dependem da

incidência da infecção. Por exemplo, em populações com baixa incidência, o número de casos de infecção recente ou aguda é muito baixo. O

oposto ocorre em populações de risco aumentado, onde a incidência é alta, e a probabilidade de casos recentes ou agudos de infecção é proporcionalmente elevada. Portanto, a escolha do fluxograma diagnóstico preconizado pelo Ministério da Saúde - coordenação de HIV/AIDS (2018) dentro da caderneta do Manual Técnico-HIV deve considerar a população alvo do teste para maximizar a chance de diagnosticar uma infecção recente e/ou aguda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018).

Os testes para detectar a infecção pelo HIV são utilizados principalmente em três situações: triagem sorológica de doações de sangue para garantir a segurança do sangue, hemoderivados e órgãos transplantados; para estudos de vigilância epidemiológica; e para o diagnóstico da infecção pelo HIV. No serviço público de saúde do Brasil são disponibilizados os testes de diagnóstico rápido, através dos centros de aconselhamento e testagem voluntária (ATV) para facilitar a identificação precoce da infecção pelo HIV (SOUZA *et al.*, 2013). A implantação de testes rápidos trouxe agilidade no diagnóstico e qualidade no acesso ao exame. Quanto à sensibilidade destes testes rápidos, um estudo realizado no Brasil demonstrou sensibilidade entre 99,3 a 100% e especificidade de 100% para cinco testes rápidos avaliados. Todos os testes rápidos tiveram bom desempenho, foram fáceis

de realizar e renderam altas pontuações na análise do desempenho operacional (MOTTA *et al.*, 2013).

CONDUTA TERAPÊUTICA

A partir do manejo de diferentes vias de controle infeccioso do HIV e desenvolvimento de novos medicamentos, a implantação da TARV (terapia antiretroviral) abriu portas para um progressivo aumento nas taxas de resposta terapêutica. De 2014 em diante o Ministério da Saúde brasileiro preconizou que a terapia fosse iniciada imediatamente após o diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O avanço tecnológico e científico propiciou que o cenário de tratamento viral atual seja composto de cerca de 80% dos pacientes passem a apresentar carga viral indetectável (inferior a 50 cópias/mL) logo no primeiro ano de tratamento. Embora a grande maioria destes se mantêm suprimindo esta carga viral ao longo dos anos, ainda observa-se uma parcela que apresentam falha no tratamento inicial, sendo necessário a aplicação de uma TARV de resgate (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018). Atualmente encontram-se aprovados para utilização em terapia antiretroviral 6 classes medicamentosas que classificam 25 medicamentos (BRODER, 2010), sendo estes os Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (NRTI), Inibidores não-nucleo-

sídicos da transcriptase reversa (NNRTI), Inibidores da protease (PI), Inibidores de fusão, e Inibidores de entrada, Inibidores de integrase (INTI) (FRITSCH, 2020). O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza 19 antirretrovirais (BRASIL, 2013).

Para que o controle da viremia seja efetivo, o resgate de pacientes refratários ao esquema medicamentoso inicial é dependente do reconhecimento precoce da falha virológica e cuidadosa implementação de estratégias para correto delineamento do novo tratamento. Pode-se caracterizar por “falha virológica” a persistência na detecção de carga viral após o início ou modificação do tratamento. Ou mesmo, o aumento repentino na carga viral de pacientes que já haviam apresentado supressão viral após o início ou modificação do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018).

Uma vez detectada e confirmada a falha virológica a partir de duas coletas subsequentes de sangue (com intervalo de quatro semanas entre elas), recomenda-se a genotipagem da população viral e pesquisa de resistência aos Antiretrovirais, a fim de auxiliar na elaboração de um esquema de resgate mais efetivo na supressão viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE HIV/AIDS, 2018)..

No Brasil, o teste de genotipagem de pacientes em falha terapêutica é oferecido no Sistema Único de Saúde (SUS), através da Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO). Essa

testagem consiste em sequenciar parte do genoma viral e pesquisar, em segmentos gênicos específicos (poll de genes), a presença de códons associados à resistência às diferentes drogas utilizadas no tratamento. Com isso é possível otimizar a escolha de esquemas TARV com maior chance de sucesso, propiciar o uso de medicamentos ativos por períodos prolongados, prevenir a troca desnecessária de esquema terapêutico, além de reduzir a toxicidade por medicamentos inativos e melhorar a relação custo-efetividade do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Além de tratar a patologia, o paciente necessita lidar com conflitos internos como depressão, discriminação, efeitos colaterais dos medicamentos, renda pessoal, auto percepção, mudanças corporais, ausência de suporte social e preconceito, sendo assim a possibilidade de vida mais longa não está diretamente ligada a uma boa qualidade de vida (OLIVEIRA *et al.*, 2017, REIS *et al.*, 2012).

O manual de tratamento antirretroviral define adesão como um processo complexo, dinâmico e multifatorial em que o profissional e paciente devem negociar de modo a reconhecer a cada um à sua responsabilidade, a fim de estabelecer vínculo, aceitar e integrar ao regime terapêutico no cotidiano (BRASIL, 2008). Este documento norteia as ações de adesão ao tratamento, assinalando estratégias de promoção da adesão das pessoas atendidas pelo SUS, objetivando a integralização da saúde (BRASIL,

2008). São vários os fatores que dificultam a adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais da medicação contribuem para que o paciente deixe de utilizar a medicação prescrita, resultando no abandono do tratamento, e como consequência, o aumento da resistência do vírus, infecções oportunistas e desperdício de investimento público (REMOR *et al.*, 2007). Náuseas, vômitos, diarreia, lipodistrofia e sonolência são alguns dos efeitos colaterais que podem estar relacionados a baixa adesão medicamentosa (DOURADO *et al.*, 2006). Desta forma, a resistência viral pode estar associada a adesão insatisfatória (SILVA, 2008).

Estudos demonstram que para haver supressão viral, a adesão ao tratamento deve ser de pelo menos 80% nos pacientes portadores de AIDS (NOGUEIRA *et al.*, 2007). Portanto, para o controle da doença a adesão adequada é sem dúvida um desafio tanto para as pessoas vivendo com HIV, não aderir corretamente ao tratamento significa a redução da qualidade e expectativa de vida, aumentando dessa forma os custos assistenciais e o risco de transmissão de vírus resistentes (CUTLER & EVERETT, 2010).

Receber apoio e aconselhamento dos serviços, amigos e familiares é fundamental para interagir e gerenciar o relacionamento com pessoas soro concordante/discordante, diminuindo assim o risco de transmissão, e fortalecendo as redes de apoio de enfrentamento à doença (SILVA; & TAVARES, 2015). Apoio familiar e mudanças nos hábitos de vida tornam a

vida do infectado mais leve. O mais importante é que a pessoa com HIV esteja em acompanhamento contínuo e integral, mesmo quando esteja tudo bem, pois qualquer intercorrência que apareça será manejada precocemente com melhoria no prognóstico e as chances de sucesso serão bem maiores (BRASIL, 2017).

CONTEXTO DO HIV/AIDS NA SAÚDE GLOBAL

O HIV -1 possui um grande dinamismo epidêmico no que se refere a AIDS, devido sua alta taxa evolutiva e consequente diversidade molecular (Tebit e Arts, 2011) isso confere a este organismo uma taxa de evolução mais rápida e passível de mensuração em uma curta escala de tempo (RAMBAUT *et al.*, 2004; GREN-FELL *et al.*, 2004). Isso se torna um obstáculo à resposta imunológica frente ao HIV-1, além de inviabilizar o desenvolvimento de vacinas capazes de atuar com elevada eficácia e com amplo espectro de ação (Ramos *et al.*, 1999, FRI-TSCH, 2020), bem como possibilita mecanismos de evasão e resistência aos tratamentos disponíveis, ocasionando falha terapêutica (Grenfell *et al.*, 2004).

Até 2020 no mundo, estimou-se que existiriam 38 milhões de pessoas vivendo com HIV. Sabe-se ainda que como resultado dos esforços internacionais no mesmo ano, 68% dos adultos e 53% das crianças vivendo com HIV em todo o mundo estavam recebendo terapia antirretroviral (WHO, 2021).

No período de 2000-2019, as novas infecções pelo HIV decresceram em 39% e as mortes relacionadas à infecção caíram 51% (WHO, 2021). No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de AIDS – de acordo com os dados do SINAN, totalizando, de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de AIDS no país. Desde 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil, que passou de 21,9/100 mil habitantes (2012) para 17,8/100 mil habitantes em 2019, configurando redução de 18,7%. Outro dado de relevância condiz ao número de gestantes infectadas no período de 2000-2020 (134.328) das quais 8.312 no ano de 2019, com uma taxa de detecção de 2,8 mil nascidos vivos (BRASIL, 2020). No Paraná, desde o primeiro caso diagnosticado nos anos 80 até o ano de 2015, 44.460 casos de HIV foram registrados. Entre 2007 e 2015 a taxa de mortalidade por AIDS oscila entre 5,0 a 5,9 óbitos por 100.000 habitantes (SESA, 2015).

As maiorias dos casos concentram-se na faixa etária de adultos jovens, entre 20 a 49 anos de idade, com 90% do total (37 casos), este dado no Brasil no período de 2007 a 2017 mostrou que a maioria dos casos de infecção pelo HIV encontra-se nas faixas de 20 a 34 anos, com percentual de 52,5% dos casos (BRASIL, 2017).

Quanto ao sexo, a maioria dos casos notificados foi do sexo feminino, com 60,97% (25 casos). O que vem em desacordo com a estatís-

tica nacional, onde o sexo masculino corresponde a 67,9% dos casos contra 32,1% em mulheres (BRASIL, 2017). O risco de contrair HIV é especialmente maior nas mulheres e meninas, pelas limitações de opções de saúde sexual e reprodutiva, inclusive sua capacidade de negociar atividade sexual de menor risco e a exposição à violência sexual (UNICEF, 2018).

Quanto ao sexo masculino, epidemiologistas da Conferência de Pesquisa para Prevenção do HIV discutiram que "eles testam para o diagnóstico do HIV com menos frequência", disse Ann Gottert, do Population Council, durante a conferência. Enquanto a prevalência do HIV entre homens é menor, eles têm menores taxas de supressão viral, e conseqüentemente eles têm taxas mais altas de morbidade e mortalidade do que as mulheres (AIDSMAP, 2018).

Percebe-se que o maior número de casos concentra-se em grupos populacionais de comportamentos específicos, como as pessoas transgênero, os homossexuais masculinos e que praticam comportamentos sexuais de risco (TAYLOR *et al.* 2017). Neste sentido, acrescentam-se os profissionais do sexo (independentemente do gênero) e outros homens e mulheres que fazem sexo em troca de dinheiro ou mercadorias, usuários de drogas injetáveis e, em alguns países, as populações indígenas (NEWMAN *et al.* 2012).

Nas diferentes partes do mundo, a doença vem gradativamente tendo redução em sua incidência. No entanto, apesar dos avanços,

a AIDS continua sendo a quinta causa de mortalidade entre adultos e mulheres jovens (ONU, 2016).

Segundo dados da OMS, desde o início da epidemia de HIV, as Américas têm contribuído em âmbito global com ações baseadas e focadas na saúde pública e direitos humanos. Em 2016, os países membros da Organização Pan-Americana da Saúde constituíram um Plano de Ação para a prevenção e controle da infecção pelo HIV e infecções sexualmente transmissíveis para o período de 2016-2021. Ancorado a promover resposta eficaz, inovadora e sustentável à epidemia de aids e IST's como problemas de saúde pública na Região das Américas até 2030 (WHO, 2021).

Devido às dificuldades de uso contínuo de preservativo que é uma realidade em muitos países, incluindo o Brasil, estratégias são implementadas com a ampliação da oferta de novas tecnologias de prevenção visando à redução da incidência do HIV (MAKSUD *et al.*, 2015). Entre as novas estratégias para a prevenção da transmissão do HIV destacam-se o uso do tratamento como prevenção e a Profilaxia Pré Exposição e Pós Exposição (PEP) (UNAIDS, 2018). A PEP é uma tecnologia inserida no conjunto de estratégias da prevenção combinada cujo principal objetivo é ampliar as formas de intervenção sendo utilizada após qualquer situação em que exista risco de contágio, tais como: violência sexual, relação sexual desprotegida (sem o uso de camisinha ou com rompimento da camisinha),

acidente ocupacional (com instrumentos perfuro cortantes ou contato direto com material biológico) (BRASIL, 2018).

A observada subnotificação de casos no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) traz também relevantes implicações para a resposta ao HIV/AIDS, visto que permanecem desconhecidas informações importantes no âmbito da epidemiologia, tais como número total de casos, comportamentos e vulnerabilidades, entre outros. Além disso, a ausência de registro pode comprometer a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos e as ações prioritárias às populações-chave e populações mais vulneráveis. Isso posto, reforça-se a necessidade da notificação no SINAN de todos os casos, bem como a melhoria da qualidade do preenchimento da ficha de notificação e investigação de casos (BRASIL, 2020).

No Brasil, ocorrem divergências em oferecer profilaxia pré e pós exposição, pois ocorre a incompatibilidade entre a estrutura existente de serviços e as diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro (ZUCCHI *et al.* 2018). Assim, a prevenção combinada é uma estratégia de prevenção que acontece para responder a necessidades específicas de determinados segmentos populacionais, e inclui abordagem biomédica, comportamental e estrutural aplicadas em múltiplos níveis (individual, nas parcerias de relacionamentos, comunitário, social) (UNAIDS, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As políticas públicas brasileiras de resposta à AIDS, fundamentadas na oferta gratuita e universal de antirretrovirais e medicamentos para o tratamento de doenças adjacentes por meio do sistema público de saúde, muito questionada na década de 90, hoje representa um sucesso reconhecido mundialmente, por ser um programa interministerial em diálogo permanente com os movimentos sociais e com a comunidade científica. A terapia antirretroviral (TARV) pública e de qualidade, ao longo dos anos, resultou em uma redução significativa nos óbitos e taxas de morbidade relacionadas à patologia. Entretanto, são muitas as dificuldades para manter a sustentabilidade das ações a longo prazo, que vão além de questões puramente or-

çamentárias, visto que o cuidado das pessoas vivendo com HIV/AIDS envolve grandes desafios.

Adicionalmente, prevenção e informação devem ter seus esforços intensificados. Devido a tanto, trinta anos depois dos primeiros casos de AIDS no Brasil, os jovens convivem, atualmente, com uma doença que tem tratamento específico, sem ter experimentado a alta letalidade que marcou o início da epidemia. Desta forma, com o aumento da sobrevivência, a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS adquiriu relevância crescente.

Logo, se faz necessário estimar a incidência de HIV nos diferentes grupos da população brasileira, para que assim, seja possível subsidiar o desenvolvimento de estratégias de prevenção, monitorar intervenções em curso e avaliar o impacto da terapia universal através da compreensão dinâmica da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDSMAP. Reaching the men: who are the partners of the young women with HIV in South Africa? [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www.aidsmap.com/Reaching-the-men-who-are-the-partners-of-the-young-women-with-HIV-in-South-Africa/page/3360802>. Acesso em: 16 jan. 2022.
- BRASIL Ministério da Saúde 2010b. Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília.
- BRASIL. Ministério da Saúde 2010a. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico-Aids e DST. Brasília.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado integral às pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica: manual para a equipe multiprofissional. 2017;58.
- BRASIL. Ministério da Saúde. PEP (Profilaxia Pós-Exposição ao HIV). 2021. [Internet]. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. Disponível em: <http://www.giv.org.br/HIV-e-AIDS/PEP-Profilaxia-P%C3%B3s-Exposi%C3%A7%C3%A3o/index.html>. Acesso em 16 jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção Combinada do HIV - Bases conceituais para profissionais trabalhadores(as) e gestores (as) de saúde [Internet]. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. 2017 [citado 8 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/prevencao-combinada-do-hiv-bases-conceituais-para-profissionais-trabalhadoras-e-gestores>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes [Internet]. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. 2018 [citado 8 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Brasília, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS. Versão preliminar. Brasília: Editora do Ministério da Saúde Brasil, 2013. 75p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília, 2008.
- BRODER S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res*, 2010 85, n. 1, p. 1-18.
- COHEN SM; GAY LC; BUSCH PM.; HECTH, MF. The Detection of Acute HIV Infection, *The Journal of Infectious Diseases*, 2010.
- CULLEN, BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell*, 93, 1998 n. 5, p. 685-692.
- CUTLER DM, EVERETT, W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010, n.362, p.553-1555.
- DOURADO, I. *et al*. Revisiting the use of condoms in Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2015, n.18, p. 63–88.
- FIEBIG EW; *et al*. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*, [S.l.], 2003, v. 17, p. 1871-1879.
- FRITSCH HM Dinâmica de transmissão e caracterização molecular da epidemia de HIV-1 em pacientes em falha terapêutica de Santa Catarina, Brasil: uma abordagem filogenética. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências, Florianópolis, 2020.
- GADELHA SR; *et al*. Molecular epidemiology of of human immunodeficiency virus-1 in the state of Ceara, Northeast, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S.l.], 2003, v. 98, n. 4, p.461-3.
- GRENFELL, BT *et al*. Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science*, 2004, v. 303, n. 5656, p. 327-32..
- HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J.; KAMPS, B. *HIV Medicine*. 15 ed. Paris: Flying Publisher, 2007
- MAKSUD I, FERNANDES NM, FILGUEIRAS SL. Technologies for HIV prevention and care: challenges for health services. *Rev Bras Epidemiol*. 2015, p. 104–19.
- MELLORS, JW. *et al*. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*, 1995, v. 122, n. 8, p. 573-9.

MILLER, LE. Laboratory Diagnosis of HIV Infection. In: STEVENS, C.D. Clinical immunology and serology: a laboratory perspective. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2010, n. 476, p- 3

MILLER, RH; SARVER N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med*, 1997 v. 3, n. 4, p. 389-94

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Coordenação de DST e Aids. Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS. Ano V, no. 1, até semana epidemiológica 26a – Junho de 2017. Brasília; 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Coordenação de DST e Aids. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 1 ed. Brasília; 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Coordenação de DST e Aids. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 1 ed. Brasília; 2018.

NEWMAN, L. *et al.* Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLOS ONE*. 2015, v.10, n.12.

NOGUEIRA IAL *et al.* Estudo da dispensação de medicamentos antirretrovirais a pacientes infectados por HIV no serviço de farmácia do HC-UFG: primeiro passo na implantação da atenção farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2007, n. 4, p.104-12.

OLIVEIRA FB, *et al.* Orientação sexual e qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Enferm*. 2017, v.70, n.3.

ONU. Organização das Nações Unidas. A ONU e a resposta à aids no Brasil. 2016 citado 15 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/29903-A-onu-e-a-resposta-a-aids-no-brasil.html>

RAMBAUT, A. *et al.* The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet*, 2004 v. 5, n. 1, p. 52-61.

RAMOS, A. *et al.* Dual and recombinant infections: an integral part of the HIV-1 epidemic in Brazil. *Emerg Infect Dis*, 1999, v. 5, n. 1, p. 65-74, 1999.

REIS RK, SANTOS CB, GIR E. Quality of life among Brazilian women living with HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2012; v. 24, n. 5, p.626-34.

REMOR, E, MILNER-MOSKOVICS J, PREUSSLER, G. Adaptação brasileira do "Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral". *Rev Saude Publica*. 2007, v.41, n.5, p.685-94.

SESA. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS. Curitiba, 2015. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/AIDS/Boletim_HIV_AIDS_2015.pdf?> Acesso em 18 de Jan. de 2022.

SILVA LMS, TAVARES JSC. The family's role as a support network for people living with HIV/AIDS: a review of Brazilian research into the theme. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015, v.20, n.4, p.1109–18.

SILVA MH. Manual de boas práticas de adesão – HIV/AIDS. São Paulo: Bristol Myers Squibb; 2008.p.19-41.

SULIGOI, B.; FANALES-BELASIO, E.; RAIMONDO, M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann. Ist. Super. Sanità*, [S.l.], 2010 v. 46, n. 1, p. 24-33.

TAYLOR M. *et al.* Elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis (EMTCT): Process, progress, and program integration. *PLoS Med* 2017, v. 14, n. 6.

TEBIT DM & ARTS EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*, 2011, v. 11, n. 1, p. 45-56.

UNAIDS. Estatísticas [Internet]. UNAIDS Brasil. 2018 [citado 16 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/> Acesso em: 18 Jan. 2022.

UNAIDS. Prevenção Combinada [Internet]. UNAIDS Brasil. 2018. Disponível em: <https://unaids.org.br/prevencao-combinada/>. Acesso em: 18 Jan. 2022.

WHO. Organização Mundial de Saúde. People most at risk of HIV are not getting the health services they need [Internet]. WHO. 2014 [citado 5 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/key-populations-to-hiv/en/>. Acesso em: 18 Jan. 2022.

WHO/UNAIDS 2009. Aids epidemic update. UNAIDS and WHO. Geneva. Yeni P. G., Hammer S. M., Carpenter C. C., Cooper D. A., Fischl M. A., Gatell J. M., Gazzard B. G., Hirsch M. S., Jacobsen D. M., Katzenstein D. A., Montaner J. S., Richman D. D., Saag M. S., Schechter M., Schooley R. T., Thompson M. A., Vella S., Volberding P. A. 2002. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 288: 222-235.

CAPÍTULO 5

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): RELAÇÕES SOCIOECONÔMICAS E IMPACTOS NO DIAGNÓSTICO

Palavras-Chave:

HPV, Câncer de Colo de Útero, Detecção Precoce

LUCAS FAGUNDES SANTANA¹
BÁRBARA LUISA FERMINO²
BÁRBARA MENDEZ PAZ CHAO²
FERNANDA IVANSKI³
AMANDA BORTOLUZZI TROMBIM⁴
JÉSSICA HELLMANN⁴

1. Bacharel em Enfermagem - Mestrando em Promoção da Saúde no Centro UniGuairacá Centro Universitário.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
3. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
4. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

O papilomavírus humano (HPV) provoca uma infecção sexualmente transmissível denominada HPV. O vírus infecta especialmente as mucosas oral, anal e genital, tanto em mulheres como em homens. A manifestação clínica da doença ocorre geralmente por lesões verrucosas. No entanto, a infecção não apresenta qualquer tipo de sintomas (OPAS, 2022).

Os vírus do papiloma humano constituem um grupo muito grande e heterogêneo de vírus, agrupados em várias espécies dentro de 5 gêneros da família Papillomaviridae. Eles têm um estrito tropismo para epitélios escamosos, tornando-os capazes de infectar a pele ou as mucosas. Até o momento, mais de 220 genótipos de HPV foram isolados (INTERNACIONAL HUMAN PAPILOMAVIRUS REFERENCE CENTER, 2022), dos quais aproximadamente 40 tipos podem infectar a região anogenital e a mucosa oral, ao passo que os outros podem infectar a pele (GRCE & STIPETIC, 2014).

A via sexual é a principal forma de transmissão, por contato direto com a pele ou mucosa infectada, mesmo que sem penetração vaginal ou anal. Também pode ocorrer transmissão vertical de mãe para feto (ZARAVINOS, 2014).

Apesar de muito frequente, a infecção pelo HPV na maioria das vezes é transitória e assintomática, com eliminação espontânea do vírus pelo sistema imune, regredindo entre seis meses a dois anos após a exposição, principalmente entre as mulheres mais jovens (STEIN;

SAHA; KRANINGER, 2015). Entretanto, em alguns casos, o HPV pode permanecer latente no organismo durante anos sem a manifestação de sinais e sintomas ou evoluir para lesões precursoras, que se não forem identificadas e tratadas podem progredir para o câncer, principalmente no colo do útero, mas também na vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca.

EPIDEMIOLOGIA

O papilomavírus humano HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo, sendo considerado um vírus com distribuição universal e tornou-se um problema de saúde pública (OPAS, 2022). Estima-se que cerca de 85% da população sexualmente ativa seja portadora desse vírus, e algumas pessoas podem apresentar manifestações clínicas como verrugas cutâneas e condilomas em mucosas (MEURMAM, 2010). As verrugas cutâneas são afecções virais muito frequentes, que podem se manifestar em qualquer faixa etária.

Estudos no mundo comprovam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Essa porcentagem pode ser ainda maior em homens. Todos os anos, aproximadamente 5-15% da população feminina que nunca tiveram contato com o HPV, na faixa etária entre 15 e 19 anos são infectadas com o vírus de alto risco (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, *et al.*, 2010).

Dados divulgados referentes ao estudo Epidemiológico da Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV-POP Brasil, desenvolvido em 2017, pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), demonstram uma prevalência de 54,6% de casos de infecção pelo HPV entre a população de 16 a 25 anos, sendo que 38,4% dos tipos são considerados oncogênicos.

ETIOPATOGENIA

Lesões verrucosas e papilomatosas têm sido relatadas desde a Grécia antiga. No início do século XX, o papilomavírus foi isolado como o possível agente etiológico de verrugas em coelhos. A estrutura do genoma viral só foi descrita em 1963 por Crawford & Crawford (CRAWFORD; CRAWFORD, 1963).

Na década de 1970, Zur Hausen propôs a hipótese de que os HPVs participavam da etiologia dos cânceres de colo uterino. A partir de então, vários estudos moleculares confirmaram que a infecção cervical por certos tipos de HPVs é um evento precursor na tumorigênese da neoplasia nesta região (HAUSEN, 1977).

O câncer do colo do útero é a doença mais frequentemente relacionada ao HPV, com uma prevalência estimada de quase 100% (SAND; JALOULI; 2014; KRUGER *et al.*, 2014). O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres que vivem em regiões menos desenvolvidas do mundo. Em 2018, foram 570 mil novos casos e

aproximadamente 311 mil mulheres morreram de câncer do colo do útero, destas mortes cerca de 90% em países de baixa e média renda (OPAS, 2022).

A infecção com certos tipos de HPV também provoca uma proporção de cânceres do ânus, vulva, vagina, pênis e orofaringe, que são evitáveis usando estratégias de prevenção primária semelhantes às do câncer de colo do útero. Em outros tumores, como cânceres de pulmão e de esôfago, seu papel ainda é controverso (SAULLE *et al.*, 2015).

A relação entre o HPV e os cânceres de cabeça e pescoço foi sugerida inicialmente há duas décadas (HOBBS *et al.*, 2006). Desde então, muitos estudos têm identificado tipos de HPV em diferentes lesões orais, bem como na mucosa oral normal (KREIMER *et al.*, 2013; SAND; JALOULI, 2014; KRUGER *et al.*, 2014). No entanto, em países com práticas de rastreamento do câncer do colo do útero e câncer de cavidade oral, a diferença na incidência entre as doenças tem se estreitado. A história natural da neoplasia associada ao HPV parece variar significativamente por sexo e sítio anatômico, acometendo mais homens em doenças malignas orais (GILLISON *et al.*, 2012).

FATORES DE RISCO

O HPV é um grupo muito grande e heterogêneo de vírus de DNA e mais de 100 tipos já foram identificados. De acordo com o potencial oncogênico e o comportamento clínico de

infecções por HPV, os vírus do papiloma podem ser agrupados em tipos de alto risco (HR – high risk) e de baixo risco (LR – low risk). HR-HPVs incluem os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 e 52 e estão associados a lesões que têm uma propensão a sofrer carcinogênese (SAND & JALLOULI, 2014). As infecções causadas por HPV tipos de alto risco 16 e 18, estão associados com mais da metade dos cânceres de colo do útero e outros carcinomas anogenitais em mulheres (vulvar, vaginal, e carcinomas anais) e homens (peniano e carcinomas anais). Em contraste, os subtipos de baixo risco, tipos 6 e 11, geralmente resultam em tumores benignos verrucosos, caracterizados por uma maturação e diferenciação anormal das células epiteliais (BENSON *et al.*, 2013; KURDGELASHVILI *et al.*, 2013)

O estado imunológico também é fator etiológico importante, para pessoas imunocomprometidas, como as que vivem com o HIV, têm maior probabilidade de apresentar infecções persistentes por HPV e progressão mais rápida de lesões pré-cancerosas e câncer (OPAS, 2022).

DIAGNÓSTICO

Existem quatro tipos diferentes de testes de triagem para lesões benignas ou pré-cancerosas disponíveis atualmente: Citologia convencional (PAP ou CC) e citologia em base-líquida (CBL); Inspeção visual com ácido acético; Teste de HPV para tipos específicos de vírus de alto risco e o Papanicolau (OPAS, 2022).

A última metodologia citada é preconizada pela OMS e reiterada pelo Ministério da Saúde do Brasil, o qual é oferecido a partir do sistema público de saúde e realizado em unidades básicas de saúde que possuam profissionais capacitados para realizá-lo. O exame Papanicolau é usado no rastreamento ou triagem de neoplasias uterinas devido ao seu caráter imediato e efetivo, além de atribuir um custo reduzido na detecção desta patologia (GASPERIN *et al.*, 2011; ALBRING & VARGAS, 2006; LOWI, 2012).

Embora as características morfológicas e histológicas, tais como epitélio escamoso basal, pobre diferenciação e ausência de queratina possam estar associadas com a infecção por HPV, o diagnóstico definitivo do HPV é feito por meio de testes moleculares.

Os testes utilizados devem estar amplamente disponíveis, validados, e de fácil apresentação. A detecção da forma ativa do vírus de HPV é fundamental para a relevância clínica. Os ensaios incluem técnicas baseadas na reação em cadeia de polimerase (PCR) (HAYES; Van WAES; SEIWERT, 2015), testes RT-PCR para as proteínas E6 e E7 de RNAm (SCHLECHT *et al.*, 2011), hibridização em situ de DNA (ISH) (ANG *et al.*, 2010), hibridização in situ de RNA (UKPO *et al.* 2011). Além disso, uma vez que a E7 de HPV degrada proteína do retinoblastoma levando a sobre-expressão de p16, a imuno-histoquímica (IHQ) de p16 têm demonstrado ser um teste sensível para a presença do HPV ativo,

uma vez que se correlaciona fortemente com os resultados de outras técnicas (RT-PCR, DNA) e é amplamente disponível e fácil de interpretar (LEWIS *et al.*, 2010). Alguns estudos sugerem IHQ de p16 como um teste de triagem que, quando positivo, procede-se com teste específico de HPV tal como PCR, ISH ou ambos (SCHACHE *et al.*, 2011, SINGHI; WESTRA, 2010). Testes e marcadores de HPV podem auxiliar na escolha do regime de tratamento adequado à biologia do tumor e aconselhamento do paciente sobre a doença e prognóstico (LEWIS, 2012).

PREVENÇÃO

Além do uso de preservativos em relações sexuais, a detecção precoce e a vacina contra o HPV pode reduzir drasticamente o desenvolvimento de cânceres associados aos vírus do papiloma e a consequente morbimortalidade da doença (CARVALHO *et al.*, 2019).

Com a finalidade de reduzir a prevalência deste tipo de Câncer no âmbito brasileiro, o Ministério da Saúde, através da mediação do Instituto Nacional de Câncer (INCA), junto às secretarias de saúde, em 1997, iniciou a estruturação e desenvolvimento de um programa nacional de controle ao câncer de colo de útero, denominado “Viva Mulher”. Este por sua vez, veio com o objetivo de reduzir as repercussões físicas, psíquicas e sociais, além da mortalidade, deste câncer, através da oferta de serviços de de-

tectação precoce da doença, além de disponibilizar tratamento e reabilitação para as pacientes (FEITOSA & ALMEIDA, 2007; MULLER *et al.*, 2005; INCA, 2002).

Ainda, a relação causal, bem estabelecida, entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de câncer de colo do útero levou ao desenvolvimento de vacinas preventivas. O desenvolvimento da vacina contra o HPV foi um marco, uma vez que tem o potencial de mudar, em algumas décadas, a epidemiologia da infecção e das doenças relacionadas ao vírus. Esta por sua vez, foi lançada em 2006 e divulgada em programas nacionais de imunizações em todo o mundo, sendo o Brasil um dos países pioneiros (CARVALHO; PINTO; SANTOS, 2019). A mesma funciona estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV. A vacinação é destinada exclusivamente à utilização preventiva e não tem ainda efeito demonstrado nas infecções pré-existentes ou na doença clínica estabelecida (OPAS, 2022).

Existem duas vacinas disponíveis nos EUA e no Brasil contra o HPV de câncer de colo de útero, ambas para prevenir contra subtipos 16 e 18, e uma também abrange os tipos 6 e 11, que causam verrugas genitais (Centers for Disease, Control and Prevention, 2009). Estas vacinas têm 98% de eficácia contra lesões cervicais (KJAER, 2009), no entanto, ainda não se sabe se a vacinação previne a infecção de HPV oral (RETTIG, 2015).

O Ministério da Saúde adotou a vacina quadrivalente, que protege contra o HPV de baixo risco (tipos 6 e 11, que causam verrugas anogenitais) e de alto risco (tipos 16 e 18, que causam câncer de colo uterino).

IMPACTO SOCIAL DO HPV NO BRASIL

Nas sociedades desenvolvidas, o câncer mais comum em mulheres é o câncer de mama, seguido pelo câncer do colo do útero, e este por sua vez é a doença mais frequentemente relacionada ao HPV (OPAS, 2022). O declínio global na incidência deste tipo de câncer nas últimas décadas se deve à eficácia das estratégias preventivas, baseadas na conscientização da população, triagem anual de citologia em massa e tratamento de lesões pré-malignas (PARKIN *et al.*, 2005). Segundo a OMS, se houvesse uma cobertura de 80% dos exames em mulheres na faixa de 35 a 59 anos, os indicadores relativos a morbimortalidade teriam alterações favoráveis em relação a saúde populacional, que poderia ser observado após quatro anos das ações na detecção precoce (MARTINS *et al.*, 2005).

Entretanto, o perfil socioeconômico das mulheres com câncer do colo do útero no Brasil concluiu que os programas de prevenção são ineficazes para alcançar e potencializar as mulheres em risco para o câncer do colo do útero e seus fatores associados, como o HPV. Populações especiais como povos indígenas, baixa escolaridade e características de exclusão social

estão associadas a altas taxas deste tipo de câncer no Brasil. Independentemente das variações de pesquisa encontradas na literatura, a maioria delas tem algo em comum com nossos dados: as mulheres que mais poderiam se beneficiar do teste de Papanicolaou são as que menos o realizam (FONSECA, *et al.*, 2010).

Apesar da facilidade de acesso ao exame oferecido pelo Sistema Único de Saúde a cobertura do exame ainda deixa a desejar devido a diversos fatores que influenciam na não realização do exame. Segundo alguns estudos, a triagem do câncer do colo do útero no Brasil e sua não realização, pode ser associada à baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, baixa renda familiar, viver sem companheiro, ser parda, usar anticoncepcional oral, vergonha ou preocupação com exames, ao fato de não ter realizado consulta médica no ano anterior à pesquisa e à dificuldade de acesso à assistência médica (BELLEGI *et al.*, 2003; DIAS - DA-COSTA *et al.*, 2003; CESAR *et al.*, 2003).

No Brasil, predominam os exames realizados de forma espontânea devido a várias outras razões que não a natureza preventiva, caracterizando uma forma oportunística de triagem. Entretanto, tal caráter traz consequências graves ligadas ao estadiamento da doença, apontado apenas estágios avançados, o que mantém a elevada taxa de mortalidade do país (GASPERIN *et al.*, 2011; FEITOSA & ALMEIDA, 2007). Desta forma, pode-se inferir que o conheci-

mento quanto ao exame ainda se mostra distorcido, mesmo entre mulheres que possuem acesso à informação, fato este, que pode resultar no estigma ainda presente na população brasileira, que considera o câncer como uma doença incurável (BARROS, 2007).

Ainda que o Ministério da Saúde e seus profissionais não meçam empenho em alcançar o público alvo das campanhas, pode-se considerar que a abordagem de comunicação com este pelos programas de prevenção ainda mostra-se deficiente (MARTINS *et al.*, 2005; CRUZ & LOUREIRO, 2008; PINHO & FRANÇA, 2003).

Sendo assim, o sucesso dos programas de prevenção depende da construção de intervenções mais humanas e equitativas que respeitem as diferenças socioeconômicas entre as mulheres e se concentrem na remoção de barreiras e desigualdades no acesso e uso dos serviços de prevenção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papilomavírus humano é a infecção sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo. Caracterizando-se por verrugas e condilomas na pele e mucosas.

Considerando as contínuas descobertas ao longo dos anos, o mecanismo de ação do HPV, contato com o hospedeiro, possíveis vias de entrada nas células e patologia associada, faz-se necessário desenvolver mecanismos eficazes de prevenção em saúde pública para todos os indivíduos que possam estar expostos a um determinado tipo de HPV em algum momento de suas vidas.

Para tanto, o investimento contínuo faz-se essencial para que as descobertas da biotecnologia possam ser amplamente utilizadas em centros de Pesquisa e Desenvolvimento, a fim de melhorar a composição de medidas preventivas e estabelecer tratamentos eficazes, importantes, mas ainda considerados escassos.

No entanto, medidas de comunicação efetivas ainda são necessárias no ambiente de saúde pública brasileiro, onde as vacinas oferecidas a indivíduos de 9 a 15 anos e a triagem diagnóstica estão disponíveis em todos os ciclos de vida e de forma gratuita. Entretanto, a adesão vacinal e a procura diagnóstica ainda são muito baixas, tornando-se um problema na redução da morbimortalidade da doença.

Desta forma, o combate ao status quo da negação da vacinação é extremamente importante, pois essa atitude é precursora da manutenção dos riscos à saúde da comunidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRING L, BRENTANO JE, VARGAS VRA. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. RBAC, Rio Grande do Sul, 2006; v. 38, n.2, p.87-90

ANG, KK *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010, v. 363, n. 1, p.24-35.

BARROS DO & LOPES RLM. Mulheres com câncer invasivo do colo uterino: suporte familiar como auxílio. Rev Bras Enferm, Brasília, 2007; v. 60, n.3.

BELEGGI LF, *et al.* Cervical cancer screening program of Parana: cost-effective model in a developing country. Diagn Cytopathol. 2003, v. 29, n.1, p.49-54.

BENSON, *et al.* The clinical impact of HPV tumour status upon head and neck squamous cell carcinomas. OralOncol., 2013v. 50, n. 6, p. 565-574.

CARVALHO, GRO; PINTO, RGS; SANTOS, MS. Conhecimento sobre as infecções sexualmente transmissíveis por estudantes adolescentes de escolas públicas. Adolesc. Saúde, Rio de Janeiro, 2018, v. 15, n. 1.

CESAR JA, *et al.* Fatores associados à não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil. Cad Saude Publica. 2003, v.19, n.5, p. 1365-72.

CRAWFORD LV & CRAWFORD EM. A comparative study of polyoma viruses. Virology. 1963, v. 21, p. 258-63.

CRUZ LMB, LOUREIRO RP. A comunicação na abordagem preventiva do câncer do colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. Saúde Soc. São Paulo, 2008; vol. 17, n. 2, p.120-31.

DIAS-DA-COSTA JS, *et al.* Cobertura do exame citopatológico na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad Saude Publica. 2003, v.19, n.1, p.191-7.

FEITOSA TMP & ALMEIDA RT. Perfil de produção do exame citopatológico para controle do câncer do colo do útero em Minas Gerais, Brasil, em 2002. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007; v. 23, p.907.

FONSECA, AJ *et al.* Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2010, v. 32, n. 8 , p. 386-392.

GASPERIN SI, BOING AF, KUPEK E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2011; v. 27, n. 7, p.1312-22

GILLISON, ML *et al.* Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Vaccine, 2012, v. 30, p.34-45.

GRCE, M; MRAVAK-STIPETIC, M. Human papillomavirus-associated diseases. Clinics in Dermatology, 2014, v. 32, p. 253-258.

HAUSEN H. Human Papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol., 1977, v. 78, p. 1-30.

HAYES, DN; Van WAES, C.; SEIWERT, TY. Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors. J Clin Oncol., 2015, v. 33, n. 29, p. 3227-3234.

INTERNATIONAL HUMAN PAPILOMAVIRUS REFERENCE CENTER. Disponível em: <https://www.hpvcenter.se/>. Acesso m 14 de janeiro de 2022.

KJAER, SK. *et al.* A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against highgrade cervical and external genital lesions. Cancer Prev Res, 2009, v. 2, n. 10, p. 868-878.

KREIMER, AR. *et al.* Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. Lancet., 2013, v. 382, n. 9895, p. 877-887.

KRUGER, M. *et al.* The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. J Craniomaxillofac Surg., v. 42, n. 7, p. 1506-1514, 2014.

KURDGELASHVILI, G. *et al.* Incidence of potentially human papillomavirus related neoplasms in the United States, 1978 to 2007. Cancer, v. 119, p. 2291- 2299, 2013.

LEWIS, JS *et al.* p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck Pathol, 2012, v. 6, p.75-82.

LEWIS, JS *et al.* p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. Am J Surg Pathol, 2010, v. 34, n. 8, p.1088-1096.

LOWY I. Cancer, women, and public health: the history of screening for cervical cancer. Hist. cienc. saude-Manguinhos, Rio de Janeiro, 2012; v. 17, p. 53-67.

MARTINS LFL, THULER LCS, VALENTE JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*, Rio de Janeiro, 2005; v. 27, n. 8: 485-92.

MEURMAN, JH. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncol.*, 2010, v. 46, p. 411-413.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Falando sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

MULLER EV, BIAZEVIC MGH, ANTUNES JLF, CROSATO EM. Tendência e diferenciais socioeconômicos da mortalidade por câncer de colo de útero no Estado do Paraná (Brasil), 1980-2000. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, 2011; v. 16, n. 5, p. 2495-500

NAKAGAWA, J; SCHIRMER, J; BARBIERI, JS. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, 2010, v. 63, n.2, p. 307-311.

ORGANIZAÇÃO PAN- AMERICA DE SAÚDE. OPAS. Hpv e câncer de colo de útero. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-doutero>. Acesso em 14 de janeiro de 2022.

PARKIN DM, *et al.*, editors. Cancer incidence in five continents [IARC Sci Publ no 155]. Lyon: IARC Press; 2005.

PINHO AA, FRANÇA JR I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, 2003; v. 3, n.1, p.95-112.

RETTIG, E; KIESS, AP; FAKHRY, C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, v.15, n.1, p.35-49.

SAND, L; JALOULI, J. Viruses and oral cancer. Is there a link? *Microbes Infect.*, 2014, v. 16, n. 5, p. 371-378.

SAULLE, R. *et al.* Human papillomavirus and cancerous diseases of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.*, 2015, v. 21, n. 4, p. 417-431.

SCHACHE, AG. *et al.* Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*, 2011, v. 17, n.19, p. 6262-6271.

SCHELECHT, NF. *et al.* A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*, 2011, v. 24, n. 10, p. 1295-1305.

SINGUI, AD; WESTRA, AD. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer*, 2010, v. 116, n. 9, p. 2166-2173.

STEIN, AP; *et al.* Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J*. 2015, v. 21, n. 3, p.138-46.

UKPO, OC. *et al.* High risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p16 expression and patient outcomes in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.*, 2011, v. 35, p. 1343-1350, 2011

ZARAVINOS, A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget.*, Bethesda, 2014, v.5, n.12, p.3956-3969.

CAPÍTULO 6

CÂNCER: UMA VISÃO GERAL

Palavras-Chave:

Câncer, Neoplasia, Saúde Pública

FERNANDA IVANSKI¹

MARCELI BORBA DO NASCIMENTO²

BÁRBARA LUISA FERMINO³

BÁRBARA MENDES PAZ CHAO³

AUDINEIA MARTINS XAVIER⁴

KAMILA CHAGAS PERONI ZUELI⁵

ISABELA MEDEIROS DE OLIVEIRA⁶

1. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
2. Bacharel em Enfermagem, mestranda em Ciências Aplicadas à Saúde - Universidade Estadual do Oeste do Paraná- UNIOESTE.
3. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
4. Bacharel em Enfermagem, Mestranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
5. Graduada em Ciências Biológicas-Modalidade Médica, Biomedicina, Mestre e Doutora em Biologia Celular e Molecular pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
6. Bacharel em Farmácia, Mestre, e Doutora em Ciências Farmacêuticas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A multiplicação celular é um processo natural e contínuo do organismo. No entanto, podem ocorrer anormalidades nessa proliferação, como o crescimento rápido e descontrolado, com possibilidade de invadir outras regiões do corpo gerando assim transtornos funcionais. Um desses transtornos são as neoplasias, que se caracteriza pela propagação tecidual anormal, tendendo à perpetuação e autonomia. Neoplasias podem ser benignas, com crescimento mais lento, organizado e com limites bem marcados, que embora não invadam tecidos vizinhos, possam agir comprimindo estruturas adjacentes. Já as neoplasias malignas, são caracterizadas por maior nível de autonomia, crescimento acelerado e descontrolado, com capacidade de invasão tecidual, a esse tipo de neoplasia atribuímos à denominação de câncer (INCA, 2018).

O câncer é a designação dada a um conjunto de mais de 100 doenças, com características clínicas e biológicas distintas. Embora existam diversos tipos de neoplasias malignas, todas elas têm em comum esse crescimento desordenado de células, que pode ocorrer a partir de uma mutação genética hereditária e/ou pela exposição a múltiplos fatores carcinogênicos. Ademais, no câncer, as células possuem a capacidade de desprender-se do tumor original e deslocar-se para órgãos vizinhos, disseminando-se para vasos sanguíneos e linfáticos chegando a

locais distantes de onde este iniciou-se, formando o que denominamos de metástase (LIMA & NASCIMENTO, 2017).

A origem do câncer é decorrente de modificações no material genético (DNA). No processo de divisão celular e duplicação do genoma, podem ocorrer alterações, de ativação ou inativação, em alguns genes específicos denominados oncogenes. As células descendentes desse processo de divisão falho, podem então adquirir características genéticas que lhes dão vantagens na multiplicação e dominância com relação às demais, processo que levará a formação tumoral. As principais aptidões de células tumorais são: autossuficiência em sinais de crescimento; insensibilidade para sinais de inibição de crescimento; evasão da morte celular programada; potencial replicativo ilimitado; sustentação da angiogênese; capacidade de invadir tecidos; criar metástases; desregulação metabólica, escape imunológico; inflamação e instabilidade genômica (HANAHAHAN & WEINBERG, 2000; HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

FATORES DE RISCO

O envelhecimento é a condição mais importante que predispõe o aparecimento de lesões malignas. À medida que a idade avança, a incidência do câncer aumenta drasticamente, uma vez que as medidas de reparo celular ficam menos eficazes. Estima-se menos de 25 casos a cada 100.000 pessoas com menos de 20 anos, já para idade de 45-49 anos a ocorrência é de 350

casos para 100.000 indivíduos, entre a faixa etária dos 60 anos ou mais esse número sobe para 1000 casos a cada 100.000 pessoas (NCI, 2021).

O uso abusivo do álcool e o hábito de fumar também são conhecidos por conferirem predisposição a diversos tipos de câncer. A prática de beber álcool pode aumentar o risco para o desenvolvimento de câncer de boca, garganta, esôfago, fígado, entre outros. Já o tabaco, é conhecido como o principal fator de risco isolado para câncer e aumenta a incidência de câncer de pulmão, laringe, boca, esôfago, garganta, dentre outros. O câncer de pulmão, que ocorre entre fumantes, em mais de 90% dos casos é resultado do tabagismo crônico (NCI, 2015; NCI, 2017)

Alguns agentes infecciosos também podem estar relacionados ao risco no desenvolvimento de câncer. Exemplos clássicos são o Papilomavírus Humano (HPV) que é considerado de alto risco para causa de quase todos os cânceres cervicais, e *H.pylori* uma bactéria que pode causar câncer gástrico (NCI, 2019).

Exposição a radiação ionizante, raios X, raios gama e outras radiações de alta energia também podem desencadear câncer por causarem danos ao DNA. Já a radiação UV do sol, pode acelerar o envelhecimento cutâneo, por isso é conhecido como um importante fator de risco para o câncer de pele (NCI, 2020).

Estes são só alguns fatores predisponentes, que pontuam a relevância multicausal do desenvolvimento de tumores, afinal a ocorrência, o comportamento e a distribuição geográfica

dos tipos de câncer, não tem causa única, mas dependem da combinação de elementos como: idade, raça, gênero, predisposição genética e exposição a fatores externos físicos, químicos ou biológicos. Desse modo, a prevenção é dependente de formas para reduzir ou evitar a exposição aos seus fatores de risco modificáveis, que incluem mudanças no estilo de vida (INCA, 2018).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Como ocorre em outras doenças, quanto antes o câncer for diagnosticado, mais satisfatório o tratamento tende a ser, com maiores expectativas de sobrevida e qualidade de vida. Nesse sentido, é de suma importância a conscientização da população e dos profissionais de saúde para atenção aos sinais e sintomas de alerta dos mais diversos tipos de neoplasias. O Programa Nacional para o Controle do Câncer da OMS (2002) aconselha que todos os países promovam essas informações de forma clara e objetiva (INCA, 2018).

Independente da fase de detecção do câncer, é fundamental realizar sua classificação de acordo com a extensão da lesão, a taxa de crescimento, o tipo de tumor e sua relação com o hospedeiro. O método mais utilizado para esta avaliação é o estadiamento patológico e clínico, para isso há determinações internacionais que estão em contínuo aprimoramento, essas especificações permitem ao oncologista propor o me-

lhor tratamento para cada caso. A União Internacional Contra o Câncer (UICC), preconizou o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, que é o mais usado para classificação de estadiamento, leva em consideração a extensão da doença, os atributos do tumor primário, as características do sistema linfático do órgão do tumor e a existência ou ausência de metástase a distância. Portanto, para um diagnóstico adequado é necessário avaliar toda história clínica do paciente, associada a exames físicos detalhados (FOSP, 2021).

Realizada a avaliação da história clínica do paciente, da sua condição funcional e dos exames físicos, o médico irá propor a melhor forma de tratamento para cada caso. No geral, estão disponíveis 3 formas principais: quimioterapia, radioterapia e cirurgia, que usualmente são utilizadas em combinação, poucos são os casos tratados com apenas uma modalidade. Na quimioterapia utiliza-se medicamentos via venosa ou oral com anticancerígenos que buscam eliminar as células tumorais, para isso é realizado um protocolo que combina diversos medicamentos com doses e datas de administração programadas. Já a radioterapia, faz uso de radiação ionizante para inibir o crescimento tumoral. Quanto à cirurgia, é o principal método utilizado e pode ter fins curativos ou diagnósticos. Independente do tratamento, é necessário sem-

pre discutir com o oncologista as melhores opções para cada caso, e os possíveis efeitos colaterais para tomada de decisão (EINSTEIN, 2020).

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

Em 2020, a estimativa foi de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes por câncer em todo o mundo. Do total de casos de câncer para ambos os sexos, estima-se que metade deles com 58,3% das mortes ocorreu na Ásia em 2020, onde se concentra 59,5% da população mundial. A Europa concentrou 22,8% de incidência com 19,6% de mortalidade, com apenas 9,7% de representação da população global. Já nas Américas, os novos casos foram de 20,9% com 14,2% de mortalidade (SUNG, 2021). No Brasil, para cada ano do triênio de 2020-2022 o estimado foi de 625 mil novos casos de câncer, 450 mil, se não considerarmos os câncer de pele não melanoma, sendo este o tipo mais incidente, com 117 mil casos, seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). A incidência dos tipos de câncer também muda conforme o gênero, a Figura 6.1 mostra a distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo.

Figura 6.1 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	20.570	40,7%	Homens		Mama feminina	13.190	27,3%
Traqueia, brônquio e pulmão	3.120	6,2%			Colo do útero	5.250	10,9%
Estômago	3.000	5,9%			Cólon e reto	3.220	6,7%
Cólon e reto	2.540	5,0%			Traqueia, brônquio e pulmão	2.640	5,5%
Cavidade Oral	2.180	4,3%			Glândula tireoide	2.360	4,9%
Esôfago	1.580	3,1%			Estômago	2.090	4,3%
Leucemias	1.430	2,8%			Ovário	1.690	3,5%
Laringe	1.420	2,8%			Corpo do útero	1.520	3,1%
Sistema nervoso central	1.340	2,7%			Sistema nervoso central	1.250	2,6%
Linfoma não Hodgkin	1.120	2,2%			Leucemias	1.210	2,5%
			Mulheres				

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2019

CONTEXTO SOCIAL DO CÂNCER

O câncer é conhecidamente um dos principais problemas de saúde pública e global e representa na maioria dos países uma das quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade. Tanto a incidência, quanto a mortalidade desta doença têm crescido em todo o mundo, fatores como envelhecimento populacional e as transformações na distribuição e na prevalência dos fatores de risco contribuem para este fato. Nos países em desenvolvimento está ocorrendo redução nos cânceres associados à infecções, com progressivo aumento daqueles ligados à melhoria das condições econômicas e às práticas e comportamentos típicos da urbanização (alimentação inadequada, sedentarismo, entre outros) (SUNG, 2021). Alguns tipos de câncer ainda incidem de forma diferente sobre as distintas camadas sociais, tumores de colo de útero e de cabeça e pescoço, por exemplo, são mais

frequentes em áreas carentes (CONWAY, 2008).

No Brasil, o Programa Nacional de Saúde (SUS) possui parte importante no tratamento do câncer. Segundo o Ministério da Saúde entre 2010-2015, os gastos oncológicos pelo SUS aumentaram cerca de 70%; sendo assim, o aumento da incidência do câncer somado ao aumento de custos nos tratamentos constitui um marcante desafio econômico. Embora as políticas públicas atuem na busca da garantia de acesso e qualidade igualitária, isso nem sempre é possível, sobretudo em países com vasta extensão territorial como o Brasil (LANA, 2020). Em nosso país, a maioria das tecnologias e terapias são concentradas nas regiões Sul e Sudeste. Na região Norte, considerada a mais crítica, são apenas 12 unidades que incluem 11 tipos de serviços oncológicos de alta complexidade. Além disso, a assistência primária dada é restrita, o que acarreta na dificuldade de um diagnóstico precoce e início do tratamento (SILVA, 2019).

Além destes desafios, o diagnóstico de câncer também é causador de impacto emocional ao paciente e aos familiares. Os desconfortos físicos e psicológicos são percebidos de formas diferentes entre os indivíduos e todo esse enfrentamento também merece atenção e cuidados por profissionais da área da saúde (FREIRE, 2014).

No Brasil, mais da metade dos casos ainda são detectados em estágios avançados da doença. Cenário desfavorável para o combate à doença, tendo em vista que quanto mais cedo for realizado o diagnóstico, melhores são as taxas de sobrevivência para a maioria dos cânceres. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda ações de prevenção, detecção e acesso ao tratamento. Sendo a detecção constituída de duas principais fases: o rastreamento (que busca por meio de exames de rotina na população sem sinais e sintomas encontrar lesões pré-cancerígenas), e o diagnóstico precoce (que identifica o

câncer em estágio inicial em indivíduos com suspeitas prévias) (INCA, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é um conjunto complexo de doenças com cuidados e tratamentos personalizados, que incide de forma heterogênea sobre distintos níveis socioeconômicos, diferentes culturas, regiões demográficas e que ainda sofre influência de fatores como o estilo de vida, tabagismo, obesidade, entre outros. Sendo que, as melhores formas de reduzir os índices de incidência, aumentar o diagnóstico precoce e minimizar os impactos sociais são os incentivos às políticas públicas para conscientização da população e dos profissionais de saúde quanto à importância da prevenção e da diminuição da exposição a fatores de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CONWAY, DI. *et al.* Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer*, v. 122, p. 2811-2819, jun. 2008.
- EINSTEIN HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Especialidades. Oncologia. Exames e tratamentos, 2020. Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/#p=0>>. Acesso em: 18 jan. 2021.
- FOSP (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO - Brasil). Classificação de Tumores Malignos, 2021. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/tnm/>>. Acesso em: 18 jan. 2021.
- FREIRE, MEM. *et al.* Health-related quality of life among patients with advanced cancer: an integrative review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online]. v. 48, p. 357-367, 2014.
- HANAHAN & WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. v.144, 2011.
- HANAHAN & WEINBERG RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. v.100, 2000.
- INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 4. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2018
- INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA). Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro : INCA, 2019.
- INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021
- LANA, AP. *et al.* Cost Analysis of Cancer in Brazil: A Population-Based Study of Patients Treated by Public Health System From 2001-2015. *Value in health regional issues*. v. 23, p. 137-147, 2020.
- LIMA, GS. & NASCIMENTO, N.M. Oncologia: cuidados paliativos aos pacientes oncológicos. *Temas em Saúde*. v. 17, p. 281, 2017.
- NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE - USA). Age and Cancer Risk was originally published by the National Cancer Institute, 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- NCI. (NATIONAL CANCER INSTITUTE - USA). Alcohol was originally published by the National Cancer Institute, 2015. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol>>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- NCI. (NATIONAL CANCER INSTITUTE - USA). Infectious Agents was originally published by the National Cancer Institute, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents>>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- NCI. (NATIONAL CANCER INSTITUTE - USA). Sunlight was originally published by the National Cancer Institute., 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/sunlight>>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- NCI. (NATIONAL CANCER INSTITUTE - USA). Tobacco was originally published by the National Cancer Institute, 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- SILVA, M. J. S. *et al.* Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC cancer* vol. 19, p. 987, 2019.
- SUNG, H *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. v. 71, p. 209, 2021.

CAPÍTULO 7

HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA): DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Palavras-Chave:

Hipertensão Arterial, Doença Crônica, Tratamento

AMANDA RAZERA¹

JACQUELINE APARECIDA EIDAM HORST²

CAMILA NOGUEIRA²

JEAN RODRIGO SANTOS³

1. Bacharel em Farmácia, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
3. Discente - Graduação em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E SEUS AGRAVANTES NO CONTEXTO DA SAÚDE PÚBLICA

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial que é reconhecida por elevação dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg, caracterizada como um problema grave de saúde pública no mundo, sendo o principal fator de risco para as complicações comuns, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, e doença renal crônica terminal (BRASIL, 2006). A HAS afeta múltiplos sistemas de órgãos, sendo assim, está associada frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, e como consequência, o aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (NOBRE *et al.*, 2010; WILLIAMS, 2008). Frequentemente apresenta-se associada com distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, agravando-se com a presença de outros fatores de risco, tais como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e Diabetes Mellitus (FALUDI *et al.*, 2017).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, estima que a prevalência de HAS varie entre 22% e 44% para adultos (32% em média), chegando a mais de 50% para indivíduos com 60 a 69 anos e 75% em indivíduos com mais de 70 anos (FALUDI *et al.*, 2017). Conforme a Vigi-

lância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2011), a prevalência média de HAS autorreferida na população brasileira acima de 18 anos, é de 22,7%, sendo maior em mulheres (25,4%) do que em homens (19,5%). No Brasil, a HAS está presente em 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, vindo a contribuir direta ou indiretamente para 50% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (SANTOS *et al.*, 2015). A prevalência de hipertensão é alta e seu controle baixo; em países de renda média-baixa, isso se deve em parte à falta de conhecimento e implementação das diretrizes. Sendo assim, é necessário tratar a hipertensão de forma padronizada para alcançar um controle (WYSS *et al.*, 2020).

Um grande desafio para os profissionais e gestores da área de saúde é a implementação de medidas de prevenção da HAS. Cerca de 75% da assistência à saúde da população brasileira é feita pela rede pública, por meio do Sistema Único de Saúde público (SUS), enquanto o Sistema de Saúde Complementar assiste cerca de 46,5 milhões. O diagnóstico precoce da HAS é importante devido a mesma apresentar alta morbimortalidade e como consequência perda da qualidade de vida. A doença pode ser tratada e controlada através de mudanças no estilo de vida, medicamentos de baixo custo e de poucos efeitos colaterais, eficazes e fácil aplicabilidade na Atenção Básica de saúde (BRANDÃO *et al.*, 2010).

O diagnóstico da hipertensão deve ser realizado com atenção, pois é uma condição crônica que irá acompanhar a pessoa por toda a vida. Ao observar-se alterações na pressão arterial (PA), o paciente é orientado a manter a atenção voltada para a mesma, uma vez que o valor elevado desta em apenas um dia, não se considera suficiente para diagnosticar hipertensão (BRASIL, 2013).

Atualmente, o controle da HAS possui índices baixos na região do Paraná (PARANÁ, 2018), uma vez que na maioria dos casos esta apresenta caráter assintomático, dificultando um diagnóstico precoce. Ainda, soma-se a este quadro, a característica da HAS se mostrar uma associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC) fatal e não fatal (LEWINGTON, 2003; WEBER *et al.*, 2014; NOBRE *et al.*, 2010).

As medidas não farmacológicas ou tratamento não medicamentoso são, muitas vezes, comuns à maioria das Doenças Crônicas não transmissíveis (DCNTs) e adotam mudanças do estilo de vida (MALACHIAS *et al.*, 2016). No Brasil, as equipes de Atenção Básica (AB) deparam-se com um enorme desafio para o controle e prevenção da HAS e suas complicações. Alguns fatores como alimentação adequada, prática de atividade física, abandono ao taba-

gismo e redução de uso excessivo de álcool, precisam ser adequadamente abordados e controlados, para que os níveis desejados da pressão arterial possam ser atingidos juntamente com doses progressivas de medicamentos (CONCEIÇÃO, 2009). Essas medidas não-farmacológicas são pouco implementadas pelas equipes de saúde, talvez até por terem baixa adesão por parte dos pacientes. Portanto, quando se fala de prevenção em saúde, a mudança do estilo de vida vem a ser o principal investimento que pode ser feito com a população, os resultados mostram-se expressivos, quando há a adesão do paciente (PARANÁ, 2018).

Um grande desafio para o tratamento não farmacológico destas doenças nas estratégias de mudança do estilo de vida dos pacientes é o cuidado nutricional (MARATHE *et al.*, 2017; Royal Australian College of General Practitioners, 2016). É extremamente relevante a terapia nutricional no tratamento desde a sua descoberta, na prevenção, gerenciamento da doença e também quanto à prevenção do desenvolvimento de complicações decorrentes (MARATHE *et al.*, 2017; OMS, 2003). O aumento de peso apresenta uma relação direta com o aumento da PA em adultos e crianças (DeMARCO *et al.*, 2014; VANECKOVA *et al.*, 2014). A redução de 5 a 10% do peso corporal mostra-se associada a uma melhora significativa dos níveis da pressão arterial (PARANÁ, 2018). O consumo elevado de sódio está relacionado com o aumento da PA (ECKEL *et al.*, 2014). O sódio

está presente em diversos alimentos, mas o consumo mais tradicional é através do sal de cozinha (cloreto de sódio). Os brasileiros consomem mais do que o dobro da quantidade de sódio recomendada diariamente, devido a isso, surge a necessidade da redução de sua ingestão com o intuito de diminuir o risco de desenvolver HAS, doenças cardiovasculares e problemas renais (PARANÁ, 2018).

Outra estratégia não farmacológica para a redução de casos de HAS é a atividade física. Atividade física é qualquer movimento corporal que aumenta o gasto de energia como: andar na rua, subir escada, realizar trabalhos domésticos, praticar atividades físicas de lazer. O combate ao sedentarismo mostra uma melhora significativa do controle glicêmico, controle da pressão arterial e também em algumas comorbidades, sendo elas; excesso de peso, dislipidemias, risco cardiovascular, insônia, entre outras (NOCON *et al.*, 2008; RIDELL *et al.*, 2006). O exercício físico sendo praticado regularmente é benéfico para qualquer pessoa, sendo extremamente importante para o desenvolvimento físico e mental, logo, em adultos no aspecto cardiovascular este também apresenta grande relevância (ROBERTS *et al.*, 2002). Em idosos, a atividade física é de extrema importância para a manutenção da massa magra e auxilia também na prevenção desta e outras doenças.

Em pacientes individuais, as mudanças terapêuticas no estilo de vida podem contribuir

significativamente para o controle da PA, independentemente da raça ou etnia. No entanto, a maioria dos pacientes (de meia-idade e idosos) com hipertensão definida necessitará de uma combinação de farmacoterapia ideal para controlar a PA e prevenir danos sistêmicos (OGUNNIYI *et al.*, 2021).

Em relação ao estresse, quanto ao seu gerenciamento, estudos mostram a importância das psicoterapias comportamentais e das práticas de técnicas de meditação, (BAI *et al.*, 2015; CAMPBELL *et al.*, 2012; SHARMA *et al.*, 2014), biofeedback e relaxamento (BROOK *et al.*, 2013) no tratamento da HAS. Além do estresse, a má qualidade do sono também é um dos fatores predisponentes para a HAS. Distúrbios do sono têm sido descritos como potenciais fatores de risco para hipertensão. Em um estudo Chines, pesquisadores investigaram a associação da qualidade do sono com hipertensão de início recente, e evidenciaram que a má qualidade do sono está associada a um maior risco de hipertensão de início recente na população jovem e de meia-idade (YUAN *et al.*, 2021).

As doenças cardiovasculares têm sido a principal causa de morte no Brasil, sendo consideradas um grave problema de saúde pública (PORTAL BRASIL, 2016; GUEDES *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2012). Do total de mortes na população brasileira acima de trinta anos de idade, destacam-se em torno de vinte por cento, e as regiões sul e sudeste consideradas responsáveis pelas maiores taxas do país e na

faixa etária acima de 60 anos (MANSUR *et al.*, 2016). Os principais fatores de risco para a doença cardiovascular foram inicialmente descritos como: a idade, o sexo, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, o tabagismo, os níveis de colesterol total e o de LDL-C (“low-density lipoprotein cholesterol”) e os baixos níveis de HDL (“high-density lipoprotein cholesterol”) (OPPENHEIMER, 2005). Posteriormente, foram acrescentados outros fatores de risco: obesidade, inatividade física, histórico familiar de doença arterial.

O Ministério da Saúde, com o propósito de reduzir a morbimortalidade associada a doenças cardiovasculares, implantou nos estados e municípios em 2002, um programa para o cadastro e acompanhamento de portadores de hipertensão arterial e diabetes. A partir do conhecimento do perfil epidemiológico desta população, permitiu-se a formulação e implementação de estratégias de saúde pública que levariam à modificação das condições existentes com melhoria da qualidade de vida das pessoas afetadas e redução do custo social. O programa Hiperdia é hoje o Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos atendidos na rede ambulatorial do Sistema Único de Saúde – SUS, que gera informação para aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos de forma regular e sistemática a todos os pacientes cadastrados (BRASIL, 2014). O sistema busca a melhoria da qualidade de vida desses pacientes e também a redução do custo social

visando estratégias de saúde pública para que ocorram mudanças do quadro atual (FALUDI *et al.*, 2017). Considerados problemas de saúde, as hospitalizações e mortes por complicações cardiovasculares e cerebrovasculares podem ser evitadas através de um bom manejo deste problema ainda na Atenção Básica (ALFRADIQUE, 2009).

Quanto ao tratamento medicamentoso, se existir indicação, o paciente deverá receber orientações a respeito da importância do uso contínuo, da eventual necessidade de ajuste das doses, troca ou associação de medicamentos e ainda efeitos adversos que poderão aparecer (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Em relação à escolha, os medicamentos anti-hipertensivos disponíveis podem ser utilizados desde que sejam observadas as indicações e contra indicações específicas. Deve ser respeitada a preferência inicial por aqueles que comprovam diminuição de eventos cardiovasculares e os demais fiquem reservados para casos especiais, quando houver a necessidade de associação de múltiplos medicamentos para que se atinjam as metas da PA (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Existem cinco classes de medicamentos anti-hipertensivos com distintos mecanismos que irão interferir na fisiopatologia da HAS e, consequentemente, reduzirão a pressão arterial e a incidência de eventos cardiovasculares. Os medicamentos pertencentes a essas cinco classes são: diuréticos, inibidores adrenérgicos

(alfa-bloqueador e beta-bloqueador), vasodilatadores diretos, antagonistas do sistema renina-angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio (PARANÁ, 2018).

Os diuréticos apresentam o mecanismo de ação anti-hipertensiva com uma relação inicial aos seus efeitos natriuréticos, com diminuição do volume extracelular (MALACHIAS *et al.*, 2016). Já os agentes alfa-agonistas de ação central agem através do estímulo dos receptores α_2 que estão envolvidos nos mecanismos sinápticos inibitórios (VONGPATASIN *et al.*, 2011). Logo, os betabloqueadores causam a diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, existindo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas (HELFAND *et al.*, 2015; LOPEZ-SENDON *et al.*, 2004). Os alfabloqueadores agem como antagonistas competitivos dos α_1 – receptores pós-sinápticos, reduzindo a resistência vascular periférica (RVP) sem maiores mudanças no débito cardíaco (KAPLAN, 2015). Já os vasodilatadores diretos atuam diretamente, causando diretamente o relaxamento da musculatura lisa arterial, reduzindo a RVP (VONGPATASIN *et al.*, 2011). Os bloqueadores dos canais de cálcio agem reduzindo a RVP, diminuindo a quantidade de cálcio no interior das células musculares lisas das arteríolas, decorrentes do bloqueio dos canais de cálcio na membrana das células (ELLIOTT *et al.*, 2011). São classificados em 2 tipos básicos: os di-idropiridínicos e os não di-idropiridínicos.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são anti-hipertensivos eficazes que têm ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, impedindo a transformação de angiotensina I em angiotensina II, de ação vasoconstritora.

Os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras da liberação de aldosterona, próprias da angiotensina II (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Inibidores diretos da renina, têm o Alisquireno como único representante da classe para uso clínico. Promove inibição direta da ação da renina com conseqüente diminuição da formação de angiotensina II (MÜLLER, 2008).

O tratamento medicamentoso é indicado para pessoas com alterações consideradas iniciais de PA e risco Cardiovascular baixo e moderado, as medidas não farmacológicas mostrarem efeito após um período inicial de 90 dias. Situações especiais, como acesso e/ou retorno a assistência médica é difícil, pode se iniciar com medicação anti-hipertensiva, mesmo para esse grupo de pacientes. Pacientes em estágio 1 mais alto risco CV ou com DCV, devem usar imediatamente o tratamento medicamentoso. Em casos de HAS em estágio 2 e 3, independente de risco CV, usa-se de imediato o tratamento medicamentoso. Em casos de pré-hipertensão, o uso de medicamentos poderá ser uma opção,

não esquecendo de considerar o risco CV e/ou a presença de DCV. Pacientes com idade de 60 a 79 anos com PAS ≥ 140 mmHg e aqueles com idade ≥ 80 anos apresentando PAS ≥ 160 mmHg, inicia-se a terapia medicamentosa mais precocemente (MALACHIAS *et al.*,2016).

O tratamento medicamentoso poderá ser feito com uma ou mais classes de fármacos, conforme a necessidade, para que as metas da PA sejam alcançadas e de acordo com situações específicas (MALACHIAS *et al.*,2016).

Para pacientes com HAS estágio 1, com risco CV baixo e moderado, a monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial. O tratamento deve ser individualizado e a escolha do medicamento eleito para a monoterapia basear-se-á em alguns aspectos: capacidade do fármaco escolhido reduzir a morbimortalidade CV; mecanismo fisiopatológico predominante no paciente a ser tratado; características individuais; doenças associadas; condições socioeconômicas (MALACHIAS *et al.*,2016).

Se não for alcançado o objetivo terapêutico com a monoterapia inicial, existem três condutas a serem seguidas, conforme os principais protocolos atuais. Pontua-se que, se o resultado for parcial, mas sem efeitos adversos, aumenta-se a dose do medicamento que está sendo utilizado, também sendo possível realizar a associação com anti-hipertensivo pertencente a outro grupo terapêutico. No entanto, se não for alcançado o efeito terapêutico esperado com a dose máxima preconizada ou o surgimento de efeitos

adversos, recomenda-se que seja substituído o anti-hipertensivo inicial, com redução da dosagem e associação de outro anti-hipertensivo pertencente a outra classe, ou ainda, eventualmente, nova associação de fármacos. Por fim, se a resposta ainda permanecer inadequada, deverá ser feita a associação de três ou mais medicamentos (PARANÁ, 2018).

Quanto à combinação de medicamentos, a maioria dos pacientes necessitará do uso de mais de um medicamento para que as metas sejam atingidas. Pacientes com HAS estágio 1 e com risco CV alto ou com DCV associada e aqueles com estágio 2 ou 3 com ou sem associação de outros fatores de risco CV, serão considerados para o uso de combinação de fármacos. Associações de dois medicamentos com baixas dosagens em hipertensão estágio 1, mesmo apresentando baixo ou moderado risco CV, poderá ser considerada casos individuais (MALACHIAS *et al.*,2016).

Para a escolha dos medicamentos que serão associados evitar anti-hipertensivos com o mesmo mecanismo de ação. Exceção a essa regra a associação de diuréticos (DIU) tiazídicos com poupadores de potássio (WALD *et al.*, 2009).

Caso o DIU não seja eleito como primeira escolha e não esteja sendo utilizado em associações de dois fármacos, deve ser acrescentado como o terceiro. Seu uso irá potencializar a ação anti-hipertensiva de qualquer medicamento inicial (MALACHIAS *et al.*,2016). Em

casos de HAS resistente, indica-se associar a es-pironolactona (VACLAVIK *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo os tópicos abordados no presente capítulo, torna-se plausível concluir que o início precedente do tratamento bem como estabelecer metas mais baixas visando controlar a PA são medidas capazes de prevenir desfechos que se relacionam ao aumento abrupto da PA, bem como reduzem riscos residuais (THOMOPOULOS *et al.* 2014). Ademais, estratégias de tratamento combinadas (com 2 ou mesmo 3 anti-hipertensivos, em doses baixas), são bastante pertinentes e têm conquistado espaço nas recomendações de diretrizes, ao passo que a monoterapia se apresenta mais interessante no contexto dos pacientes considerados atualmente

como pré-hipertensos de risco alto ou naqueles com alterações em biomarcadores (Feitosa *et al.* 2020, CAMPANA *et al.* 2020).

É possível que, com o avançar dos estudos e desenvolvimento de estratégias para o tratamento da doença hipertensiva, torne-se viável controlar parâmetros periféricos e centrais da PA, com objetivo de reduzir os desfechos críticos e, principalmente, os danos renais (LAURENT *et al.* 2020, BARROSO *et al.* 2019).

A atualidade colocou em foco muitas perspectivas para controle da hipertensão. Contudo, o grande desafio, para o Brasil e o mundo, é possível de ser ultrapassado, o qual deve incluir agilidade e melhoria no diagnóstico, tratamento adequado e multidisciplinar – visando um efetivo controle da pressão arterial, buscando reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular e renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALFRADIQUE, ME *et al.* Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP-Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*, 2009, v. 25, p. 1337-1349.
- ARENDSE, LB DANSER AHJ, POGLITSCH M. *et al.* Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev.* 2019, v.71, n.4, p.539-70.
- BAI Z. *et al.* Investigating the effect of transcendental meditation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of human hypertension*, 2015, v. 29, n. 11, p. 653-662.
- BARROSO WKS, FEITOSA ADM, BARBOSA ECD. *et al.* Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol.* 2019, v. 113, n.5, p.970-5.
- BRANDÃO AA. *et al.* Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2010 v. 32, p. 1-4.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde*, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. *Cadernos de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde*, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. *Cadernos de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde*, 2014.
- BROOK, RD. *et al.* Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 2013, v. 61, n. 6, p. 1360-1383.
- CAMPANA E, CUNHA V, GLAVECKAITE S. *et al.* The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertensi.* 2020, v. 38.
- CAMPBELL, TS *et al.* Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on attention, rumination and resting blood pressure in women with cancer: a waitlist-controlled study. *Journal of behavioral medicine*, 2012, v. 35, n. 3, p. 262-271.
- DAZU VJ & BALATBAT CA Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019, v. 74, n. 3, p.450-7.
- DE ROSA, S *et al.* Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links. *Frontiers in endocrinology*, 2018, v. 9, p. 2.
- DeMARCO, V.G. AROOR, A.R. SOWERS, J. R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, v. 10, n. 6, p. 364-376.
- ECKEL RH. *et al.* AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American college of cardiology*, 2013, v. 63, n. 25 Part B, p. 2960-2984, 2014.
- ELLIOTT, WJ & RAM C. Venkata, S. Calcium channel blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2011, v. 13, n. 9, p. 687.
- FALUDI AA *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2017, v. 109, p. 1-76.
- FEITOSA AD *et al.* Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet. *Arq Bras Cardiol.* 2020, v.115, n. 2, p.270-2.
- Grupo Hospitalar Conceição. In: Grupo Hospitalar Conceição. 2009.
- GUEDES, RF *et al.* Análise do perfil lipídico e dos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares em acadêmicos da área da saúde. *HU Revista*, 2016, v. 42, n. 2.
- HELFAND M, PETERSON K, DANA T. Drug class review on beta adrenergic blockers: Final Report. Disponível em < <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>>.
- KAPLAN M. Mitral kapak korda rüptürü ile alfa-1 antitripsin düzeyi ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2015.
- LAURENT S, *et al.* A Strategy for Preventing Cardiovascular and Renal Events based on Arterial Stiffness. Protocol of the SPARTE Study. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617238>
- LEWINGTON S. The importance of cholesterol, blood pressure and smoking for coronary heart disease. *European Heart Journal*, 2003, v. 24, n. 19, p. 1703-1704.
- LÓPEZ-SENDÓ, J *et al.* Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 2004, v. 25, n. 15, p. 1341-1362.
- MALACHIAS MVB *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2016, v. 107.

MANSUR AP & FAVARATO D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012, v. 99, n. 2, p. 755-61.

MANSUR AP & FAVARATO D. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2016, v. 107, p. 20-25.

MARATHE PH, GAO HX, CLOSE KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2017.

MÜLLER DN, DERER W, DECHEND R. Aliskiren—mode of action and preclinical data. *Journal of Molecular Medicine*, 2008, v. 86, n. 6, p. 659.

NOBRE F. *et al.* VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. 2010.

NOCON M. *et al.* Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2008, v. 15, n. 3, p. 239-246.

OGUNNIYI MO *et al.* Race, Ethnicity, Hypertension, and Heart Disease: JACC Focus Seminar 1/9. *J Am Coll Cardiol* 2021, v. 78, n. 24, p. 2460-2470.

OGWUMIKE OO *et al.* Physical activity and pattern of blood pressure in postmenopausal women with hypertension in Nigeria. *Ethiopian journal of health sciences*, 2014, v. 24, n. 2, p. 153-160.

OPPENHEIMER GM. Becoming the Framingham study 1947–1950. *American journal of public health*, 2005, v. 95, n. 4, p. 602-610.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial. Brasília (DF): OMS; 2003.

OTT C, SCHMIEDER RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2022 v. 101, n.1, p. 36-46

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. Linha guia de hipertensão arterial. Curitiba: SESA, 2018.

PICON RV *et al.* Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. *American journal of hypertension*, 2013, v. 26, n. 4, p. 541-548.

PICON RV *et al.* Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLOS one*, 2012, v. 7, n. 10.

PORTAL BRASIL. Cerca de 17,5 milhões de pessoas morrem de Doenças Cardiovasculares todos os anos. 2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br>.

RIDDELL MC & PERKINS BA Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian Journal of Diabetes*, 2006, v. 30, n. 1, p. 63-71.

ROBERTS CK, VAZIRI ND, BARNARD RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*, 2002, v. 106, n. 20, p. 2530-2532.

SANTOS EC, SCALA LCN, SILVA A. C. Prevalência de hipertensão arterial e fatores de risco em remanescentes de quilombos, Mato Grosso, Brasil. *Rev Bras Hipertens*, 2015, v. 22, n. 3, p. 100-105.

SCHMIDT A, NOBRE F, MION D. Risco Cardiovascular Global: a teoria aplicada à prática. *Risco Cardiovascular Global—da Teoria à Prática*, 2000, p. 13-24.

SCHMIDT MI *et al.* Doenças Crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2009: Uma análise da situação de saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde. Brasília, 2010.

SCHMIDT MI. *et al.* Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. 2011.

SHARMA M, RUSH, SE. Mindfulness-based stress reduction as a stress management intervention for healthy individuals: a systematic review. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 2014, v. 19, n. 4, p. 271-286.

The Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 9th edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2016.

THOMOPOULOS C, PARATI G., ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014, v. 32, n. 12, p.2285-95.

VÁCLAVÍK J. *et al.* Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*, 2014, v. 93, n. 27.

VANECKOVA I. *et al.* Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J endocrinol*, 2014, v. 223, n. 3, p. R63-R78.

VIGITEL, Brasil. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. SVS/Ministério da Saúde e NUPENS/Universidade de São Paulo, 2011.

VONGPATANASIN W. *et al.* Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *The Journal of physiology*, 2011, v. 589, n. 5, p. 1209-1220.

WALD DS. *et al.* Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine*, 2009, v. 122, n. 3, p. 290-300.

WEBER MA *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of hypertension*, 2014, v. 32, n. 1, p. 3-15.

WILLIAMS B The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008, v. 6, n.5, p.1803-17. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.010. PMID: 18452788.

WYSS F & COCA A. *et al.* Position statement of the Interamerican Society of Cardiology (IASC) on the current guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension 2017-2020. *Int J Cardiol Hypertens* 6: 100041. 2020.

YUAN Y *et al.* Poor sleep quality is associated with new-onset hypertension in a diverse young and middle-aged population. *Sleep Med* 2021, v. 88, p.189-196.

CAPÍTULO 8

DIABETES: ASPECTOS GERAIS

Palavras-Chave:

Diabetes Mellitus, Resistência à Insulina, Doença Autoimune

AMANDA RAZERA¹

FERNANDA IVANSKI²

DANIELE DE CAMPOS²

BÁRBARA LUISA FERMINO³

JEAN RODRIGO SANTOS⁴

JACQUELINE APARECIDA EIDAM HORST⁵

1. Bacharel em Farmácia, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.
3. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
4. Graduação em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.
5. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

O diabetes mellitus (DM) configura-se hoje como uma epidemia mundial, constituindo um enorme desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. A incidência e a prevalência desta patologia são crescentes, ao passo que fatores como o envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade apresentam-se como determinantes à sua ocorrência (IDF, 2013). O DM é, atualmente, a condição crônica que possui maior índice de crescimento mundial (IDF, 2021). Em 2021, a 10ª edição do Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estimou que atualmente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos e aproximadamente 2,61 bilhões de crianças e adolescentes de 0 a 19 anos convivem com a doença no mundo. Destes, cerca de 90% correspondem ao DM tipo 2, ligado principalmente ao sedentarismo, excesso de peso e maus hábitos alimentares. Estima-se que até 2030 o número de pessoas atingidas pela doença ultrapasse 643 milhões e 783 milhões em 2045 (KHAN *et al.*, 2020; IDF, 2021).

A classificação do diabetes é feita atualmente pela etiologia e não pelo tipo de tratamento, como era realizado anteriormente. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela ADA (Associação Americana de Diabetes), o diabetes foi dividido em quatro classes clínicas: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1),

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de Diabetes mellitus e Diabetes mellitus gestacional (DMG), além da glicemia de jejum alterada (GJA) e a tolerância diminuída à glicose (TDG), ambas condições consideradas atualmente como pré-diabetes e consideradas como fatores de risco para o DM e doenças cardiovasculares (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2022).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, que leva ao estágio de deficiência completa na produção de insulina (GUYTON e HALL, 2017). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental (SKYLER *et al.*, 2017). O termo “tipo 2” é usado para designar uma deficiência relativa da insulina, isto é, um estado de resistência à ação da insulina, associado a um defeito na sua secreção, o qual é menos intenso do que o observado no diabetes tipo 1 (BRASIL, 2013). A maioria dos portadores do DM2, apresenta sobrepeso ou obesidade e podem necessitar da insulina exógena para o controle metabólico, mas não que dependam desta para sobreviverem (PARANÁ, 2018). O diabetes mellitus gestacional (DMG) ocorre em decorrência da condição diabetogênica da gestação, onde a placenta irá produzir hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que irão degradar a insulina, com consequência

apresentando um aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo ocorrer uma evolução com disfunção das células β pancreáticas (BRAGA *et al.*, 2019). O DMG geralmente é diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gestação, trazendo risco para a mãe e para o feto. Pode ser uma situação transitória ou persistente após o parto, e ainda caracterizar-se como importante fator de risco independente para que futuramente desenvolva-se o DM2 (SBD, 2017). Outros tipos específicos de diabetes constituem formas menos comuns da doença, que podem ser identificados como defeitos ou processos causadores. Defeitos genéticos na função das células β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, infecções entre outros (PARANÁ, 2018).

DIAGNÓSTICO

Na história natural do DM, antes que os valores glicêmicos atinjam níveis supranormais (≥ 100 mg/dL) já existe a presença de alterações fisiopatológicas (SBD, 2017). A condição na qual os valores glicêmicos encontram-se acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM é denominada pré-diabetes. A resistência à insulina já está presente e na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta. A

ADA atribuiu os termos “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída” a essas condições de risco aumentado de doença cardiovascular e complicações a longo prazo. Na maioria dos casos de pré-diabetes, a “doença” não apresenta sintomas e o diagnóstico deve ser feito com base em exames laboratoriais. Mesmo o DM estando presente do ponto de vista laboratorial, seu diagnóstico clínico pode demorar até anos devido a doença ser oligossintomática na maioria dos casos, por isso não devemos esquecer da importância do rastreamento na presença dos fatores de risco (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2022).

As categorias de tolerância à glicose têm sido definidas com base nos seguintes exames de glicemia de jejum, Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Para a glicemia de jejum, deve-se realizar coleta de sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas. Para o TOTG, antes da ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para realizar a glicemia, após 2 horas de sobrecarga oral, coleta-se outra amostra. Este permite avaliar a glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM, refletindo a perda da primeira fase da secreção de insulina. Já a HbA1c apresenta vantagens, uma vez que é capaz de refletir níveis glicêmicos relativos aos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia independente do estado de jejum para sua realização. É

uma medida indireta da glicemia, que sofre interferência de algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia, com isso pode-se preferir por diagnosticar o estado de tolerância à glicose embasado na dosagem de glicemia direta (SBD, 2017).

Quanto ao diagnóstico clínico do DM, os sinais e sintomas que levam a suspeita de diabetes são os quatro “P’s”: poliúria, polidipsia, polifagia e perda inexplicada de peso (BRASIL, 2013). Pacientes que apresentam essa clínica clássica de hiperglicemia devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não necessitando de confirmação através de segunda dosagem caso venha a existir um valor de glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (SBD, 2016). Para a confirmação do diagnóstico de DM, os exames alterados devem ser repetidos, sendo o mesmo exame em uma segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2022).

Como o diabetes é uma doença em evolução, quase todos os pacientes requerem tratamento farmacológico em algum momento de suas vidas. O controle glicêmico satisfatório (80 a 160 mg/dL) pode não ser alcançado naturalmente, caracterizando a descompensação hiperglicêmica aguda e a hipoglicemia, respectivamente. O automonitoramento do controle glicêmico e a disponibilidade de um serviço de pronto atendimento são fundamentais para auxiliar o paciente a impedir que pequenos desvios

evolam para complicações mais graves (BRASIL, 2006a).

TRATAMENTO

Entre as medidas terapêuticas, há medidas farmacológicas e não farmacológicas. Com relação ao tratamento não medicamentoso, este associa-se mais frequentemente às mudanças do estilo de vida. Dessa forma, é de fundamental importância uma alimentação adequada, atividade física regular, abandono de hábitos relacionados ao tabagismo, uso abusivo de álcool, bem como metas de controle de peso (GUSSO *et al.*, 2012). Portanto, frente à prevenção e promoção de saúde, a mudança do estilo de vida apresenta-se como fator determinante ao sucesso do controle glicêmico (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2022).

Quanto à terapia medicamentosa do DM1, que se caracteriza por produção insuficiente de insulina, a insulinoterapia deve ser utilizada, com esquemas e preparações variadas, buscando “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais a serem alcançados. Espera-se que a reposição da insulina atinja o perfil mais próximo possível do fisiológico, em todas as idades (BRUNO *et al.*, 2005). Já os agentes antidiabéticos orais são medicamentos responsáveis por reduzir a glicemia e mantê-la em níveis normais (<100 mg/dL e pós-prandial <140 mg/dL) (LERRARIO *et al.*, 2010. Gerstein *et al.*, 2013).

Os antidiabéticos classificam-se em quatro categorias: os que aumentam a secreção

de insulina (hipoglicemiantes); os que não aumentam (anti-hiperglicemiantes), os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, além de promover a supressão do glucagon e ainda os que promovem glicosúria sem relação com a secreção de insulina (SBD, 2017).

Os agentes que aumentam a secreção de insulina são as sulfonilureias e as glinidas (ou metiglinidas), estes são secretagogos de insulina. As sulfoniluréis desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, glicazida, glipizida e glimepirida) e diminuem a HbA1c em torno de 1,5 a 2%. Enquanto as glinidas apresentam um tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, reduzindo a HbA1c em torno de 1% com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida. Quanto aos eventos adversos, os pacientes submetidos a estes tratamentos podem apresentar mais comumente ganho de peso e maior frequência de hipoglicemia (SBD 2017).

Quanto aos medicamentos que não aumentam a secreção de insulina, o seu uso em monoterapia, mostra um menor risco de hipoglicemia, podendo ser utilizados desde o início da doença. Os medicamentos desse grupo são: acarbose (inibidor da α -glicosidase), metformina (biguanida) e pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona) (SBD 2016). A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo em fase mais precoce,

ainda no tubo digestivo, com maior efeito na glicemia pós-prandial (e posteriormente na glicemia de jejum) reduzindo a HbA1c em 0,5 a 1% e podendo causar efeitos adversos gastrintestinais (LERARIO *et al.*, 2010; CHIASSON *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2004; HANEFELD *et al.*, 2004). A metformina apresenta efeito anti-hiperglicemiante e também reduz a produção hepática de glicose, apresentando ação sensibilizadora periférica mais discreta. A metformina pode reduzir a HbA1c em 1,5 a 2%, mas pode desenvolver intolerância gastrointestinal e também é contraindicada na insuficiência renal (LERARIO *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2004; CUSI, 1998). As glitazonas têm ação sensibilizadora de insulina com atuação predominante na resistência insulínica periférica em músculo adipócito e hepatócito. As glitazonas podem reduzir HbA1c em torno de 1 a 1,4 % (LERARIO *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2004).

As gliptinas, inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina), são de uma nova classe de antidiabéticos orais, com principal mecanismo de ação a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, DPP-4. As gliptinas podem reduzir a HbA1c em 0,6% a 0,8% (LEITER *et al.*, 2015; HERMAN *et al.*, 2007). A exenatida, liraglutida, lixisenatida e dulaglutida também são da classe das gliptinas. A exenatida é um mimético do GLP-1 e os outros três, análogos do GLP-1.

São indicados com terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes DM2 que estejam sendo tratados com metformina, uma sulfonilureia ou em combinação com estes dois antidiabéticos, se alcançarem resultados satisfatórios (KLONOFF *et al.*, 2008; MEIER *et al.*, 2015; TRUJILLO *et al.*, 2015).

Os inibidores de SGLT2 impedem a reabsorção de glicose pela inibição das proteínas SGLT2 nos túbulos proximais dos rins, são uma nova opção terapêutica oral para DM2. Apresentam baixo risco para hipoglicemia, podem causar perda de peso de 2 a 3kg e podem reduzir a pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg. Permitem que sejam combinados com todos os agentes orais e com a insulina. Porém mostram risco aumentado para infecções genitais e do trato urinário. Promovem glicosúria (ação diurética), podendo levar à depleção de volume (no caso de paciente específico com risco de depleção de volume, a dose deverá ser reduzida ou a droga não deve ser usada). Em caso de insuficiência renal moderada ou grave, esses agentes não devem ser indicados (CHAMBERLAIN *et al.*, 2017; GARBER *et al.*, 2013).

Para a escolha do medicamento antidiabético deve-se levar em consideração o estado geral, peso e idade do paciente; comorbidades presentes; valores das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como da HbA1c; eficácia do medicamento; risco de hipoglicemia; possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações; custo do

medicamento e preferência do paciente (SBD, 2017).

CONTEXTO SOCIAL DO DIABETES

O DM, se não tratado, afeta a mobilidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes, elevando significativamente a morbidade e mortalidade prematura dos pacientes acometidos (GALAVIZ *et al.*, 2015; PATTERSON *et al.*, 2019; IDF, 2021). Sendo assim, responsável por aproximadamente 6,7 milhões de mortes no mundo somente em 2021 e proporcionando um gasto, estimado, de US\$ 966 bilhões para o setor de saúde, o que representa um aumento de 316% nos últimos 15 anos (IDF, 2021).

Com a estimativa de aumento dos números de casos e o elevado gasto com a saúde, torna-se cada vez mais importante a mobilização para conscientização populacional na busca para o diagnóstico e tratamento (GALAVIZ *et al.*, 2015; PATTERSON *et al.*, 2019). O diagnóstico precoce é passível de melhor adesão ao tratamento, evitando e retardando complicações, a fim de melhorar a qualidade de vida do indivíduo (DALL *et al.*, 2012). Apesar das técnicas de diagnóstico apresentarem custo relativamente baixo, alguns sistemas de saúde em países subdesenvolvidos não são estruturados para comportá-los e oferecê-los a sua população, salientando assim, a dificuldade no diagnóstico e no tratamento. Atualmente, estima-se que 1 a cada 3 adultos convivem com o DM não diagnosticada e 3 em cada 4 adultos com diabetes,

vivem em países de baixa e média renda (KHAN *et al.*, 2020, MANNE-GOEHLER *et al.*, 2019; EKOE, GOLDENBERG, KATZ, 2018, IDF, 2021).

O tratamento é a próxima etapa após o diagnóstico e, pode variar de acordo com o tipo de DM detectado (American Diabetes Association, 2018). Pessoas com DM tipo 1, por exemplo, necessitam fazer o uso de injeções de insulina diariamente para manter o nível de glicose no sangue dentro de intervalo apropriado (CRAIG *et al.*, 2014). Já para pessoas com DM tipo 2, como primeira opção, opta-se por mudanças no estilo de vida do paciente, o que inclui alimentação saudável, dieta, atividade física regular, cessar o tabaco e manutenção do peso corporal. Quando apenas a mudança de hábitos não é suficiente, a IDF recomenda iniciar o uso de medicação para controle glicêmico, onde geralmente, tem-se a metformina como medicamento de primeira linha (IDF-Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care; 2019).

Com o tratamento diário, monitoramento de glicose no sangue, educação e apoio, esses pacientes podem viver uma vida saudável e retardar ou impedir muitas das complicações associadas ao diabetes (American Diabetes Association, 2018). Porém, em muitos países, especialmente em famílias economicamente desfavorecidas, o acesso à medicação e autocuidado com a mudança de hábitos alimentares e

atividades físicas, pode ser limitada ocasionando graves incapacidades metabólicas e morte precoce (BASU *et al.*, 2013) e isso vem sendo alvo de preocupação principalmente pela pandemia de Covid-19 (GALAVIZ *et al.*, 2015; PATTERSON *et al.*, 2019).

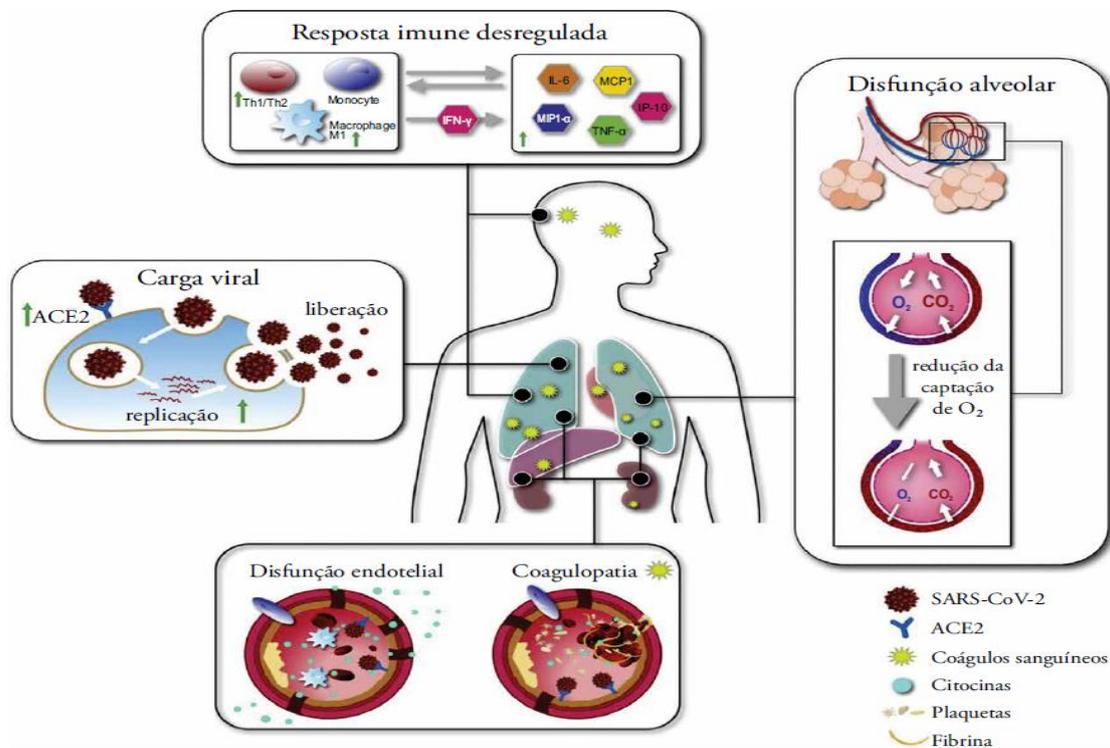
A pandemia de, Covid-19 causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave tipo 2 (SARS-CoV-2), teve seus primeiros casos registrados no final de 2019 na China (Turk *et al.*, 2021). E logo nos primeiros estudos demonstraram que o DM é um fator de risco para a complicação da evolução da infecção e acarreta a piora no prognóstico com Covid-19. Além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes diabéticos propicia ao paciente aumento do risco de hospitalização, maior tempo de internamento, recuperação lenta e maior tempo de infecção (RICHARDSON, *et al.*, 2020; ONDER G., REZZA G., BRUSAFERRO, 2020; BORNSTEIN *et al.*, 2020).

Wu e colaboradores (2021) demonstraram que a associação entre as duas doenças causa aumento na taxa de mortalidade quando comparado a pacientes apenas com Covid-19 (WU, TANG, CHENG, 2021). Em paralelo, Carriu e colaboradores (2020) realizaram um estudo observacional multicêntrico na França, avaliando pacientes com DM1 e DM2 que passaram por processo de intubação traqueal e/ou morte dentro de 7 dias após a internação hospitalar, como conclusão do estudo indicou-se que

o Índice de massa corporal (IMC) estava associado positivamente aos grupos de estudo, mas não a hemoglobina glicada (HbA1c) (CARIOU *et al.*, 2020). Isso sugere que o controle do diabetes vai além da manutenção do limiar glicêmico, é necessário que pacientes diabéticos adotem estilos de vida mais saudáveis (YIN *et al.*, 2021).

Além do diabetes, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardiovascular e doença cerebrovascular são fatores de risco independentes associados a pacientes com Covid-19 (WANG *et al.*, 2020). Os principais mecanismos que relacionam os efeitos ocasionados pelo Covid-19 em pacientes com diabetes estão demonstrados na Figura 8.1.

Figura 8.1 Mecanismos sugeridos de consequências do diabetes na Covid-19



Legenda: *Carga viral:* o SARS-CoV-2 infecta os tecidos por meio da via respiratória através da ligação com receptor ECA2 para entrar na célula do hospedeiro. Pacientes com diabetes têm expressão aumentada de receptor ECA2, especialmente sob o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina. Além disso, a glicosilação do ECA2, reação dependente da glicemia e aumentada na hiperglicemia, é necessária para a ligação do vírus e provavelmente a quantidade do ECA2 glicosilado está relacionada à ligação e fusão do vírus aumentando a carga viral. *Desregulação da resposta imune:* pacientes com diabetes têm inflamação crônica em baixo grau que pode exagerar o recrutamento de macrófagos, monócitos e células T, promovendo inflamação adicional na alça de retroalimentação. A superprodução de citocinas pró-inflamatórias pode deflagrar dano à infraestrutura pulmonar e a tempestade de citocinas resultante pode iniciar hipercoagulação e dano sistêmico. *Disfunção alveolar:* o diabetes é associado a inúmeras alterações estruturais e redução das trocas gasosas. A função respiratória prejudicada que pode estar presente em pacientes com diabetes e agrava as complicações pulmonares aumentando a necessidade de suporte ventilatório e ventilação mecânica. *Disfunção endotelial:* em diabetes, o endotélio tem aumento de células imunes e citocinas que podem exacerbar a tempestade de citocinas e as lesões pulmonares. O SARS-CoV-2 pode afetar diretamente as células endoteliais via receptores de ECA2 presentes no tecido e o tônus vascular, com tendência a vasoconstrição no diabético, agrava a isquemia de órgãos, edema tecidual e estado pró-coagulante durante a infecção por Covid-19. *Coagulopatia:* pacientes com diabetes têm significativa supra-regulação de hipercoagulabilidade e, em condições hiperinflamatórias que ocorre com a infecção pelo SARS-CoV-2, coágulos podem ser identificados em vários órgãos. **Fonte:** Modificado de ERENER *et al.*, 2020.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os fatos elencados, fica claro o impacto que o diabetes tem na saúde pública, não apenas nacional, mas também mundial. Por se tratar de uma doença que exige cuidados e controles adequados, representa uma importante enfermidade com grande encargo econômico tanto no nível individual, quanto no social. A grande parte dos custos diretos do tratamento associa-se às

complicações deste distúrbio, que impactam na qualidade de vida, na produtividade e na sobrevida dos pacientes. Sendo assim, esses dados associados aos crescentes números e estatísticas de portadores e do malefícios advindos da doença, fica clara a importância da revisão nas práticas e abordagens dos serviços de saúde, com ênfase na busca de implantar e promover ações de saúde que incluam estratégias para redução de risco e controle do diabetes em seus mais diversos níveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL ARGAN, R. *et al.* The Impact of Diabetes Mellitus and Hyperglycemia on the Severity and Outcome of Patients with COVID-19 Disease: A Single-Center Experience. *Int J Gen Med.* v. 14, 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* v. 41, p. 13–27, 2018.
- BASU, S. *et al.* The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PloS ONE,* v.8, 2012.
- BORNSTEIN, S.R., *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol,* v. 8, p. 546–550, 2020.
- BRAGA, F.O. *et al.* Relationship between inflammatory markers, glycated hemoglobin and placental weight on fetal outcomes in women with gestational diabetes *Arch Endocrinol Metab,* v. 63, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 192 p. il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 19).
- BRUNO, G. *et al.* Residual beta-cell function and male/female ratio are higher in incident young adults than in children: the registry of type 1 diabetes of the province of Turin, Italy, 1984-2000. *Diabetes Care,* v.28, p.312, 2005.
- CARIOU, B. *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia,* v. 63, p. 1500–1515, 2020.
- CHAMBERLAIN, J.J. *et al.* Pharmacological therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med,* v. 166, p.572, 2017.
- CHIASSON, J.L. *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOPNIDDM randomized trial. *Lancet,* v. 359, 2002.
- CRAIG, M.E., *et al.* Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes,* v. 19(Suppl 27), p. 7–19, 2014.
- CUSI, K & DEFRONZO, R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev,* v. 6, 1998.
- DALL, T.M., *et al.* The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care,* v. 37, p. 3172-9, 2014.
- DIABETES CARE. Volume 45, Supplement 1, January 2022 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes, v. 45(Suppl. 1), p. 17-38, 2011.
- EKOE, J-M., *et al.* Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes,* v. 42, p 16–9, 2018.
- ERENER, S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab,* v. 39, 2020.
- GALAVIZ, K.I., *et al.* Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *Am J Lifestyle Med,* v.1, p.4-2, 2015.
- GARBER, A.J. *et al.* AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract,* v. 19, p. 327, 2013.
- GERSTEIN, H.C. *et al.* Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care,* v. 36, p. 1266, 2013.
- GUSSO, G. & LOPES, J. M. C. Tratado de Medicina de Família e Comunidade. São Paulo: Artmed, v. 2 2012.
- HANEFELD, M. *et al.* Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J,* v. 25, 2004.
- HERMAN, G.A. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther.* v. 81(5), 2007.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care; 2019. Disponível em: <<https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-formanaging-type-2-diabetes-in-primary-care.html>>. Acesso em: 17 jan 2022.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels,Belgium: 2021. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 17 jan 2022.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2013.
- JAY, S. SKYLER, G. L. *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes 1,* v. 66, p. 241-255, 2017.

- KHAN, M.A.B., *et al.* Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*, v. 1, p.107-111, 2020.
- KLONOFF, D.C. *et al.* Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated at least 3 years. *Curr Med Res Opin*, v.24, p. 275, 2008.
- LEITER, L.A. *et al.* Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*, v. 38, p. 1145, 2015.
- LERARIO, A.C. *et al.* Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 35, 2010..
- LIN, L. *et al.* Newly-Diagnosed Diabetes and Sustained Hyperglycemia are Associated with Poorer Outcomes in COVID-19 Inpatients Without Pre-Existing Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, v. 14,p.4469-4482, 2021..
- MANNE-GOEHLER, J., *et al.* Health system performance for people with diabetes in 28 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLOS Med*, v. 16, 2019.
- MEIER, J.J. *et al.* Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*, v. 38, 2015.
- OLIVEIRA, J.E.P. & MILECH, A. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar.* São Paulo: Atheneu; 2004.
- ONDER, G., *et al.* Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, v. 323(18), p.1775-1776, 2020.
- PARANÁ, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. Superintendência de Atenção à Saúde. P2231. Linha Guia de Diabetes Mellitus/SAS – 2. Ed. – Curitiba: SESA, 2018.
- PATTERSON, C.C., *et al* Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of Type 1 Diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 157:107842, 2019.
- RAO, P. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *J Endocrinol Metab*, 2015.
- RICHARDSON, S., *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. V.323(20), p.2052–2059, 2020.
- SINGH, A.K & SINGH, R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr*, v. 14, p. 725 - 727, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 – São Paulo: Editora Clannad, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) – São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- TRUJILLO, J.M. *et al.* GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*, v. 6, p. 19-28, 2015.
- TURK WENSVEEN T., *et al.* Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract*,v. 172:108637, 2021.
- WANG, B. *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, v. 12, 2020.
- WU, Z.H. *et al.* Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol*, v.58(2), p.139-144, 2021.
- YIN Y, *et al.* The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review. *Prim Care Diabetes*, v.15(6), p. 899-909, 2021.
- ZHU, L. *et al.* Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*, v. 2;31, p.1068-1077, 2020.

CAPÍTULO 9

OS MÚLTIPLOS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DEMENCIAL: DOENÇA DE ALZHEIMER

Palavras-Chave:

Doença de Alzheimer, Diagnóstico, Aspectos Econômicos, Aspectos Sociais

BÁRBARA LUISA FERMINO¹
FERNANDA IVANSKI²
CAMILA NOGUEIRA²

1. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda em Desenvolvimento Comunitário na Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO.
2. Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR.

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A doença de Alzheimer (DA) é uma demência complexa, com um forte componente genético. Tipicamente apresenta uma perda progressiva da função cognitiva como linguagem, atenção, funções executivas, habilidades visuo-espaciais e de memória, podendo ocorrer também distúrbios de comportamento, como agitação psicomotora, apatia, agressividade, desinibição, sintomas neuropsiquiátricos, funções neurovegetativas (insônia, hipersonia, alterações de apetite) (GUERREIRO *et al.*, 2013; MENDES, 2008). É uma doença neurodegenerativa que compromete as atividades da vida diária como banho, vestir-se sozinho, lidar com dinheiro e utilizar o banheiro como ocorre em casos avançados (SALLES & CARLOS, 2009), assim como as demais demências neurodegenerativas. Segundo a OMS, demência é uma síndrome que, a partir do processo de deterioração gradativa, compromete ao menos dois aspectos cognitivos (como memória, comportamento, fala, por exemplo) e a capacidade de realizar atividade de vida diária (AVDs).

A etiologia da DA não é totalmente conhecida, sendo considerada uma doença de origem multifatorial e acompanhada de modificações em inúmeros processos homeostáticos (TORRES, 2009). Por se tratar de condição patológica complexa, seus mecanismos permanecem não estando totalmente elucidados, tendo apenas alguns pontos de sua fisiopatologia fortemente consolidados, como a morte neuronal e

perda sináptica, mudanças morfológicas no cérebro. As alterações anatomopatológicas descritas para DA incluem depósitos extracelulares do peptídeo β -amilóide (A β) (placas senis), e o ocasionamento de atrofia cortical difusa com emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína TAU hiperfosforilada (SELKOE & SCHENK, 2003; LAFERLA *et al.*, 2007; ITTNER&GOTZ, 2011). O diagnóstico de DA definitivo se dá pela avaliação destas condições no *pós-mortem*. A avaliação clínico laboratorial permite inferência de DA provável, sendo em muitos casos difícil a conclusão diagnóstica do tipo de demência que acomete idosos com declínio cognitivo e comprometimento das AVDs (GBD, 2019).

PREVALÊNCIA NO BRASIL E NO MUNDO

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer, Portaria Conjunta SAS/MS nº 13, de 28 de novembro de 2017, estudos de prevalência sugerem que no ano 2000, o número de pessoas com DA nos Estados Unidos era de 4,5 milhões e, entre os anos de 2000 e 2018, mortes por doenças cardiovasculares e HIV diminuíram, enquanto mortes causadas pela doença de Alzheimer aumentaram 146,2% (AA, 2020).

A porcentagem de indivíduos com DA duplica aproximadamente em cada 5 anos de idade a partir dos 60 anos (BRASIL, 2017). No

Brasil, entre os anos de 2002 a 2009, três estudos (CHAVES *et al.*, 2009; NITRINI *et al.*, 2004; HERRERA JR *et al.*, 2002) investigaram a prevalência e a incidência desta doença utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos. A incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas-ano, no estado de São Paulo, e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estado do Rio Grande do Sul.

Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população, as necessidades impostas pela DA vão além, puramente da dimensão biológica, afetando as pessoas em diferentes esferas da vida diária, as quais estão inter-relacionadas, limitando muito a vida de seus portadores. Conforme dados do Ministério da Saúde (2006), a dependência para o desempenho das atividades de vida diária (AVD) tende a aumentar cerca de 5% na faixa etária de 60 anos para cerca de 50% entre os com 90 ou mais anos. A demência, sendo a DA a causa mais comum, faz parte do grupo das mais importantes patologias que acarretam declínio funcional progressivo e perda gradual da autonomia e da independência, entre as pessoas idosas, sendo que a incidência e a prevalência das demências aumentam exponencialmente com a idade (BRASIL, 2006).

Desta forma, uma vez que há escassez de dados na literatura referente aos fatores de risco potencialmente modificáveis aos processos fisiopatológicos que antecedem o início dos DA (Livingston, *et al.* 2020) bem como métodos in-

terventivos no agravamento do comprometimento cognitivo leve. Este conhecimento é importante para fundamentação de ações governamentais de assistência à população idosa e adoção de políticas públicas em prol desse grupo, possibilitando-lhe, assim, melhor qualidade de vida e diminuição dos gastos públicos.

ASPECTOS ECONÔMICOS ENVOLVIDOS NO PROCESSO DIAGNÓSTICO

O impacto socioeconômico dos transtornos demenciais como a DA é enorme. Em 2010, os custos sociais mundiais foram estimados em US \$604 bilhões, o que constitui aproximadamente 1% do produto interno bruto global agregado (WIMO *et al.*, 2010; WIMO *et al.*, 2010) com a maior proporção de custos dos países de alta renda (PARs). Também há um enorme impacto dos cuidados informais em todo o mundo, particularmente nos países de média e baixa renda (PMBRs), onde os recursos no setor de assistência social são escassos.

Os potenciais desafios econômicos à frente são claros, dado o número futuro projetado de indivíduos com demência. No entanto, os obstáculos a serem enfrentados variam em diferentes partes do mundo. Em PARs estes parecem ser atribuídos ao financiamento de cuidados de longa duração, enquanto em PMBRs, estabelecer um setor de assistência social é mais importante. Comum a ambas as situações, o

grande desafio para todos torna-se em desenvolver uma gestão, tratamento e cura eficazes (quando possível) (WIMO *et al.*, 2014).

Sendo assim, dada a alta prevalência e custo da demência, é importante avaliar qualquer intervenção do ponto de vista de custo-efetividade. Tomando este fato, atenta-se que qualquer tipo de intervenção/tratamento inclui um processo de diagnóstico. Entretanto, uma das principais controvérsias tem sido a magnitude do benefício conferido aos indivíduos por meio do diagnóstico precoce e do acesso a serviços clínicos e assistenciais na ausência de tratamento modificador da doença (TMD), que atualmente é consolidado majoritariamente por meio de inibidores da acetilcolinesterase, antagonista de receptores N-metil – D- Aspartato (FALCO *et al.*, 2016).

Enquanto alguns consideram os benefícios como limitados, outros defendem o diagnóstico precoce da DA, destacando o valor da informação, apoio familiar, planejamento e sinalização dos cuidados, bem como a importância dos indivíduos serem capazes de assumir o controle das decisões sobre seu próprio tratamento e cuidados enquanto eles retêm sua autonomia (dada a suposição de que o diagnóstico está correto) (ADI, 2011). Entretanto, o verdadeiro valor dessas intervenções e do serviço de apoio são difíceis de determinar a partir das evidências atualmente disponíveis (WIMO *et al.*, 2014). Um impacto positivo substancial e custo-

efetivo na qualidade de vida quanto ao diagnóstico precoce, foi demonstrado em um estudo aberto de serviços de clínica de memória, mas esse achado foi difícil de interpretar na ausência de um grupo controle (BANERJEE *et al.*, 2009). Por outro lado, este, junto a alguns mais que são encontrados com desenhos metodológicos diferentes, tangem em comum na opinião de que ensaios clínicos randomizados (ECRs) com foco em aspectos específicos da prestação de serviços, como informação, educação, sinalização e gerenciamento de casos, fornecem benefícios com um comportamento padronizado no cuidado (CORBET *et al.*, 2012). Entretanto, este “modelo de cuidado” que passa a ser seguido acaba trazendo dificuldades na testagem pelo fato de as intervenções serem realmente custo-efetivas. Embora difíceis de conduzir ECRs de grupos, preferencialmente em diferentes ambientes e populações, para examinar os benefícios associados ao diagnóstico precoce apoiados por um modelo de serviço abrangente são essenciais para informar o planejamento e o desenvolvimento de serviços.

O grande desafio no diagnóstico diferencial de subtipos de demência ou pré-demência [isto é, pré-clínico, comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência precoce] é que não existe um único teste ou ferramenta diagnóstica que o confirme. O diagnóstico de DA é, por exemplo, baseado em uma mistura abrangente, mas variada de exames clínicos, testes laboratoriais, genéticos e neuropsicológicos e análises

de biomarcadores [a título de exemplo, marcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) e diferentes métodos de imagem]. Ainda nesta linha, existem vários caminhos potenciais antes que um diagnóstico seja estabelecido e as ferramentas diagnósticas acabam por refletir nas opções recomendadas, de órgãos já consolidados na área, como a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (HORT *et al.*, 2010).

Diferentes ferramentas estão disponíveis, divergindo quanto ao caráter de sua precisão e custo. A cargo de exemplificação, se o diagnóstico de DA for passar dos estados de DA para pré-demência (como CCL), os cuidados primários (CP) sozinhos ou apenas CP mais exame clínico especializado dificilmente serão apropriados. Desta forma, quando um conjunto de ferramentas é introduzido no processo de diagnóstico, há uma variação considerável, de acordo com quais e quantas ferramentas são utilizadas.

Além disso, a validade e a reprodutibilidade das ferramentas são importantes. Qualquer ferramenta diagnóstica [exame clínico, testes neuropsicológicos, ressonância magnética (RM) ou biomarcadores do LCR] com um potencial valor aditivo importante para o diagnóstico de DA deve, portanto, ser usada de maneira padronizada a fim de evitar diagnósticos equivocados. A harmonização de protocolos diminui a necessidade de replicação e pode reduzir os custos de diagnóstico na prática clínica de ro-

tina. No entanto, esta geralmente não é alcançada conforme abordado pelo Consórcio Europeu da Doença de Alzheimer (BOCCARDI *et al.*, 2011) e pela Iniciativa Europeia de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (BEURGER *et al.*, 2009).

Ainda não está claro se é possível identificar uma via de diagnóstico ideal, que é generalizável entre populações. Alguns estudos apontam o fato de que o custo marginal para cada novo caso adicional identificado quando uma nova ferramenta é adicionada ao processo diagnóstico pode ser alto, mas essa análise ainda não foi conclusiva (WIMO *et al.*, 2014). Devido a tanto, tais estudos são urgentemente necessários e requerem um método padrão-ouro com avaliação dos benefícios não apenas de encontrar novos casos, mas também de evitar casos falso-positivos (FP) e falso-negativos (FN) quando mais ferramentas são incluídas no processo.

O processo diagnóstico quando há suspeita de DA também leva tempo, desde o primeiro conhecimento da possibilidade e dos sintomas até o contato inicial com o serviço de saúde (muitas vezes em cuidados primários) e até o dia do diagnóstico. Se essa incerteza diagnóstica mudar de demência para estados de pré-demência, a janela de tempo entre os procedimentos diagnósticos precoces e um diagnóstico definitivo [ou uma declaração – pelo menos temporariamente – de que não há suspeita de DA]

pode ser de vários anos durante os quais a pessoa deve viver com essa doença de forma incerta. Esse período de incerteza e medicalização pode levar a um estresse adicional e perda de qualidade de vida durante possivelmente o último período da vida do idoso. Ainda, em indivíduos que encontram-se uma fase produtiva da vida, essa incerteza e medicalização também podem levar a perdas em termos de licenças e produção refletindo na movimentação econômica local seja por afastamento do próprio indivíduo por conta da doença, ou pela necessidade de cuidados demandados por integrantes da família (WIMO *et al.*, 2014).

Conforme a doença avança é comum que os idosos necessitem de assistência, principalmente na realização das AVSs, por isso a presença de um cuidador é essencial para auxiliá-los em tarefas mais complexas, principalmente à medida que a doença progride. Os cuidados a estes idosos podem ser prestados por cuidadores leigos, informais ou não profissionais. No Brasil, na maioria das vezes, a própria família é responsável por esse cuidado (DURANTE & DIOGO, 2000), que pode ser entendido como atenção, participação emocional e solicitude, mas também como diferentes perspectivas de cuidado (BOFF, 2011).

Quanto à convivência familiar, os cuidados com o portador da DA se tornam bastante comprometidos por afetarem a mudança na dinâmica familiar, pois é na vida cotidiana, no estágio das relações humanas, com seus limites e

afetos, que o idoso e sua família compartilham seus sentimentos e são afetivamente envolvidos nos cuidados (NITSCHKE, 2007).

Uma questão importante, que deve-se ter como objetivo principal é diagnosticar DA pré-clínica, CCL ou DA de forma integrada e padronizada. Em termos de consequências, devemos incluir não apenas todos os casos verdadeiro-positivo (VP) e verdadeiro-negativo (VN) [com base no padrão-ouro e em relação aos critérios diagnósticos], mas também os casos falso-positivo (FP) e falsos-negativo (FN), a fim de reduzir o impacto sócio-econômico e dinâmico-social na vida do idoso e sua família.

Quando a maioria dos diagnósticos de DA na prática clínica era de doença leve a moderada, a magnitude desse problema não era tão grande; no entanto, se o grupo-alvo de diagnóstico for movido de DA para CCL (ou ainda mais para DA pré-clínica), e ainda, se uma política de triagem ou descoberta sistemática de casos for recomendada, a situação se tornará muito desafiadora. O maior problema será o risco de casos de FP, no nível individual, há uma incerteza sobre a classificação do risco de uma pessoa desenvolver DA. Somente o acompanhamento confirma se as classificações em termos de VP, VN, FP e FN estavam corretas ou não (WIMO *et al.*, 2014).

Tal situação não reflete apenas em casos de DA, mas numa mudança no espectro diagnóstico de estados de demência para estados de pré-demência, e isso provavelmente aumentará

o risco de FPs, porque o diagnóstico desta condição não é de todo simples. Outro problema quanto a não padronização de critérios diagnósticos pode ser atrelado ao fato de que a maioria dos estudos de sensibilidade e especificidade são realizados em clínicas altamente especializadas [principalmente clínicas universitárias com alta 'prevalência' de DA na população-alvo e alto nível de recursos]. Desta forma, não se pode prever o que acontecerá se o diagnóstico em grande escala se mover ao Cuidado Primário, tornando estas clínicas especializadas um recurso escasso. Devido a isto, a natureza dos métodos de teste torna-se de extrema importância.

AVANÇOS NOS MÉTODOS DE TRIAGEM PARA PADRONIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE DA

Diferentes tipos de triagem podem ser usados, como triagem em massa [ex: todas as pessoas com 65 anos ou mais a cada 5 anos], triagem oportunista [ex: qualquer pessoa que entrar em qualquer centro de saúde receberá testes cognitivos] ou triagem de risco [ex: apenas grupos de risco genético]. Os grupos de trabalho (SPERLING *et al.*, 2011; ALBERT *et al.*, 2011; MCKHANN *et al.*, 2011) do National Institute on Aging and Alzheimer's Association (HORT *et al.*, 2010), sugeriram novos critérios diagnósticos para DA pré-clínica, CCL e DA incluindo recomendações para a prática clínica sem acesso

a ferramentas avançadas de diagnóstico e recomendações para pesquisa. Embora os critérios de pesquisa incluam o uso de biomarcadores, os grupos de trabalho (SPERLING *et al.*, 2011; ALBERT *et al.*, 2011; MCKHANN *et al.*, 2011) concluíram que ainda é necessário muito trabalho de validação.

Além disso, um fato muito interessante hoje no diagnóstico de pré-demência da DA (pré-clínica e/ou CCL) está ligado à esperança de um TMD eficaz. Se TMDs poderosos estiverem disponíveis, será capaz de reconhecer casos de DA em um estágio muito inicial (ou seja, na fase pré-clínica) isso representaria um enorme progresso tanto para pacientes com subtipos de pré-demência quanto para suas famílias. No entanto, atualmente sem a disponibilidade de TMDs, os argumentos para o diagnóstico de DA pré-clínica ou CCL são, por muitas razões, mais complexos e controversos.

Embora o foco seja a DA, às vezes não é possível ou significativo separar a DA de outras demências. Assim, podemos considerar a fase pré-clínica e o CCL separadamente ou combinados como estados de pré-demência. Esses termos são usados para identificar as implicações dos novos critérios diagnósticos. No entanto, do ponto de vista epidemiológico, o conceito 'em risco' em vez de 'pré-clínico' pode ser mais apropriado, pois este supõe que a previsão será precisa, embora uma proporção substancial de indivíduos possa nunca desenvolver o transtorno (WIMO *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em grau variável, a maioria dos pacientes com demência da DA é diagnosticada tardiamente ou não é diagnosticada (OLAFSDOTTIR *et al.*, 2000). Mesmo que seja improvável a ocorrência de qualquer um dos cenários extremos, estamos agora diante de um novo desafio no manejo e diagnóstico da DA. Muitos testes falharam, mas ainda existem várias abordagens de TMD em andamento. Se o objetivo do diagnóstico priva-se a demência e o tipo desta, o cuidado primário pode fornecer o primeiro nível no processo de diagnóstico [embora essa oportunidade muitas vezes não seja usada de maneira ideal]. Se o objetivo é o diagnóstico de pré-demência, a abordagem em duas etapas parece apropriada onde o cuidado primário torna-se um filtro antes do diagnóstico avançado realizado por especialista.

Até certo ponto, é assim que está organizado hoje, mas se TMDs eficazes se tornarem disponíveis, a relevância da população-alvo potencial será aumentada e haverá uma grande demanda por diagnóstico e atendimento. Algum tipo de infraestrutura para diagnóstico precoce precisaria ser estabelecida com o cuidado primário como filtro. Se os TMDs forem desenvolvidos, também é importante identificar a via de

diagnóstico mais econômica em nível de especialista (o número ideal e a sequência mais eficaz de testes). De acordo com estes pontos, como a situação está hoje [atrelado aos critérios da OMS; e risco de falsos positivos], isso não implica a necessidade de uma triagem em massa, mas a necessidade de gerenciamento do potencial e aumento da demanda.

Desta forma, uma abordagem integrada, que combine as evidências disponíveis da população e dos cenários clínicos, é necessária para ajudar a modelar as incertezas de cada tipo de desenho de estudo. Isso deve fornecer um guia sobre os prováveis custos e benefícios de abordagens específicas para a demência, tanto agora quanto no futuro. Especificamente, o seguinte é necessário em primeiro lugar: dados populacionais de longo prazo sobre progressão da doença, custos e resultados de qualidade de vida na prática clínica, começando não apenas na demência, mas também em estados de pré-demência. Em segundo lugar: desfechos substitutos confiáveis em ensaios clínicos que sejam sensíveis o suficiente para detectar efeitos mesmo em estados de pré-demência; em terceiro lugar: métodos de modelagem robustos e validados a partir de estados de pré-demência que levam em consideração comorbidades e idade e finalmente, uma discussão sobre as consequências éticas do diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- _____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 510, de 07 de abril de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html#:~:text=1%20o%20Esta%20Re-solu%C3%A7%C3%A3o%20disp%C3%B5e,existentes%20na%20vida%20cotidiana%2C%20na. Acesso em: 14 Jan. 2022.
- _____. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 14 Jan. 2022.
- ADI. World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention. London; 2011 Contract No.: Document Number|.
- ALBERT MS *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;v. 7, p. 270–9.
- BANERJEE S & WITTENBERG R Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; v. 24, p.748–54.
- BOCCARDI M, GANZOLA R, BOCCHETTA M *et al.* Survey of protocols for the manual segmentation of the hippocampus: preparatory steps towards a joint EADC-ADNI harmonized protocol. *J Alzheimers Dis* 2011; v. 26(Suppl 3): p. 61–75.
- BOFF L Saber cuidar: ética do humano - compaixão pela terra. 19. ed. Petrópolis: Vozes, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.sau.gov.br/imagens/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTADE-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>. Acesso em: 14 Jan. 2022.
- BRODY EM Alzheimer's disease treatment and family stress: directions for research. Washington. Nati Instit of Men Health. 1989.
- BUERGER K *et al.* Validation of Alzheimer's disease CSF and plasma biological markers: the multicentre reliability study of the pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (E-ADNI). *Exp Gerontol* 2009, v. 44, p. 579–85.
- CORBETT A *et al.* Systematic review of services providing information and/or advice to people with dementia and/or their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; v.27: p.628–36.
- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):88-106.
- GUERREIRO R *et al.* TREM-2 variants in AD. [s. l.], 2013, v. 368, n. 2, p. 117–127.
- HERRERA JR *et al.* Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer DisAssocDisord.* Filadélfia, 2002, v. 16, n. 2, p. 103-108.
- HORT J *et al.* EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;v. 17, p. 1236–48.
- ITTNER LM, GOTZ J Amyloid-beta and tau - a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2011, v.12, n. 2, p. 65-72
- LAFERLA FM, GREEN KN, ODDO, S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, v. 8, p. 499–509.
- MCKHANN GM, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;v.7, p. 263–9.
- MENDES CT Camila Teixeira Mendes. 2008. Universidade de São Paulo, [s. l.], 2008.
- NITRINI R *et al.* Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer DisAssocDisord.* Estados Unidos, 2004, v. 18, n. 4, p. 241-246. Acesso em: 14 Jan. 2022.
- NITSCHKE RG Pensando o nosso cotidiano contemporâneo e a promoção de famílias saudáveis. *Ciência Cuidado Saúde.* Rio de Janeiro, 2007, v. 6, supl 1, p; 24-26.
- OLAFSDOTTIR M, SKOOG I & MARCUSSESON J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; v.11, p. 223–9.
- SALLES R & CARLOS A Associação da demência com intolerância à glicose e diabetes mellitus em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos. 2009. Universidade de São Paulo, [s. l.], 2009.

SELKOE DJ. & SCHENCK D Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* 2003, v.43, p.545-585.

SPERLING RA *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; v. 7, p. 280– 92.

TORRES CA Glicogênio Sintase Quinase3B e Proteína Precursora do Amilóide em plaquetas de indivíduos com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer. 2009. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, [s. l.], 2009.

WIMO A & PRINCE M World Alzheimer Report 2010. The global economic impact of dementia. London; 2010 Contract No.: Document Number].

WIMO A, *et al.* The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 2013; v.9: p. 1– 11.

DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E NÃO TRANSMISSÍVEIS

Relevantes no contexto brasileiro e mundial

ÍNDICE REMISSIVO

AIDS, 25
Aspectos Econômicos, 77
Aspectos Sociais, 77
Câncer, 48
Câncer de Colo de Útero, 39
COVID-19, 1
Detecção Precoce, 39
Diabetes Mellitus, 66
Diagnóstico, 77
Doença Autoimune, 66
Doença Crônica, 55
Doença de Alzheimer, 77
Doença transmissível, 9
Hanseníase, 9
Hipertensão Arterial, 55
HIV, 25
HPV, 39
Infecção Sexualmente Transmissível, 17
Neoplasia, 48
Pandemia, 1
Resistência à Insulina, 66
Retrovírus, 25
SARS-CoV-2, 1
Saúde Pública, 9, 17, 48
Sífilis, 17
Tratamento, 55