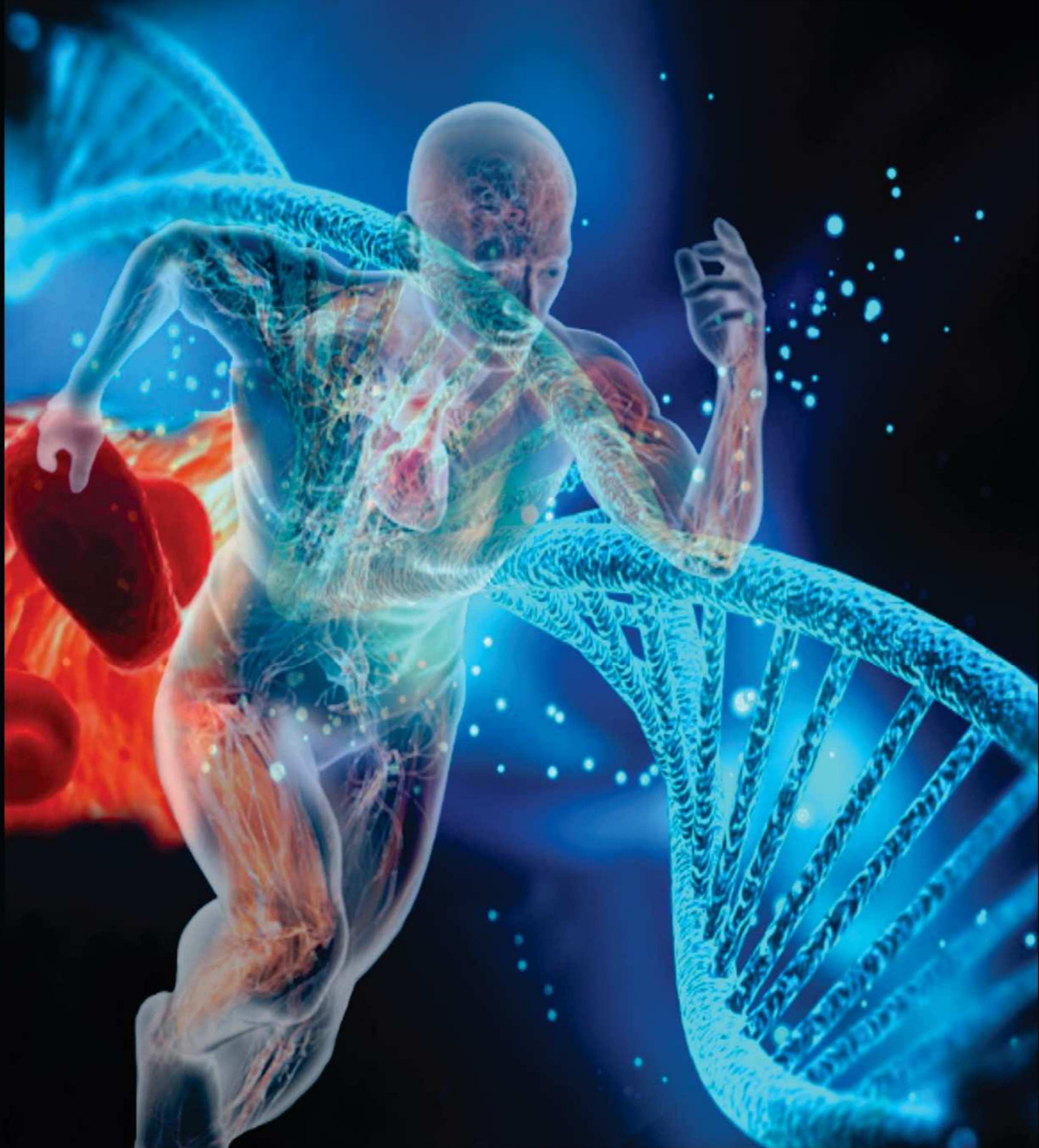




# RBPeCS

Revista Brasileira de Pesquisa em Ciência da Saúde

ISSN: 2446-5577





# RBPeCS

Revista Brasileira de Pesquisa em Ciência da Saúde

ISSN: 2446-5577



**RBPeCS; v.7, n. 13 (2020)**

# REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - RBPECS

## Endereço postal

Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde –  
RBPeCS  
Guará I, QE 11 – Área Especial C/D/E, Brasília – DF,  
CEP 71020-621  
Brasília - Distrito Federal – Brasil

## Contato Principal

**Aparecido Pimentel Ferreira**  
Doutor  
Centro Universitário ICESP  
Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde –  
RBPeCS  
Guará I, QE 11 – Área Especial C/D/E, Brasília – DF,  
CEP 71020-621, NIP / Subsolo1, Sala 2  
Brasília - Distrito Federal - Brasil  
Telefone: 61 35749950  
E-mail: [nip@icesp.edu.br](mailto:nip@icesp.edu.br)

## Contato para Suporte Técnico

**Luciane Teixeira**  
Telefone: 61 3574-9950  
E-mail: [atendimentonip@icesp.edu.br](mailto:atendimentonip@icesp.edu.br)

## Editor Chefe

1. Dr. Aparecido Pimentel Ferreira, Centro  
Universitário ICESP, Brasília – DF, Brasil.

## Editor de Redação

1. Prof. Edney Gomes Raminho, Centro Universitário  
ICESP, Brasília – DF, Brasil.
2. Prof. Alessandro Campos Piantino, Centro  
Universitário ICESP, Brasília – DF, Brasil.

## Editores Científicos

1. Dr. Carlos Henrique Vasconcellos Ribeiro,  
Universidade Santa Úrsula, Brasil.
2. Dr. Leonardo José Mataruna dos Santos, American  
University in the Emirates - COBA / Assistant  
Professor / DUBAI, EAU, Emirados Árabes Unidos.
3. Dr. Marcelo Silva Marinho, Centro Universitário  
ICESP, Brasília – DF, Brasil.
4. Dr. Rodrigo Chaves, Universidade Santa Úrsula -  
USU Universidade Estácio de Sá - UNESA, Brasil.

5. DRn. ALIMANDRO LUIZ CARLOS JUNIOR  
ALIMANDRO, GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL,  
Brasil.
6. Sr. Rudney Uezu, Centro Universitário Sant'Anna,  
Brasil.
7. Dr. Ciro Brito, Federal University of Juiz de Fora,  
Brasil.
8. Dr. Ricardo Fabris Paulin, Universidade Paulista -  
UNIP e Centro Universitário ICESP, Brasília – DF,  
Brasil.
9. Dra. Jaqueline Lepsch, Universidade Santa Úrsula,  
Brasil.
10. Dr. Roberto Nóbrega, Universidade Paulista - UNIP,  
Brasil.
11. Dr. Guilherme Araújo Lacerda, Universidade  
Estadual de Montes Claros Faculdade de Saúde  
Ibituruna Faculdades Integradas do Norte de  
Minas, Brasil.
12. Dr. Alexandre Gonçalves, Instituto Master de  
Ensino Presidente Antônio Carlos IMEPAC Araguari,  
Brasil.
13. Dr. Sergio Rodrigues Moreira, Universidade Federal  
do Vale do São Francisco - Univasf, Brasil.
14. Dr. André Guimarães, Universidade Estadual de  
Montes Claros UNIMONTES, Montes Claros - MG,  
Brasil.
15. Dr. André Bonadias Gadelha, Instituto Mauá de  
Pesquisa e Educação, Brasil.
16. Dr. Fernando Borges Pereira, Universidade Paulista  
- UNIP, Brasil.
17. Dra. Tailce Leite, Universidade Paulista - UNIP,  
Brasil.
18. Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho, Universidade  
Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF,  
Brasil.
19. Dra. Nanci Maria de França, Universidade Católica  
de Brasília - UCB, Brasil.
20. Dr. Bibiano Madrid, Centro Universitário Luterano  
de Palmas (CEULP/ULBRA), Brasil.
21. Dr. Marcelo Silveira de Alcântara, Centro  
Universitário ICESP, Brasília – DF, Brasil.

## Foco e Escopo

A **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde (RBPeCS)** aceita manuscritos redigidos em português, espanhol ou inglês, e prioriza artigos originais, todavia, não refuta estudos de revisão em todas as áreas da saúde. Foi inaugurada em 2014 com periodicidade semestral.

A **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde (RBPeCS)** é uma revista em acesso aberto de caráter inter e multidisciplinar relacionado a saúde, aberta a contribuições da comunidade científica nacional e internacional.

A **RBPeCS** publica artigos originais com elevado mérito científico nas áreas de Saúde, Prevenção, Doença, Atividade Física e Política de Saúde,

# REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - RBPECS

preferencialmente artigos originais de interesse internacional, e não apenas os de relevância regional.

Nosso objetivo é disseminar a produção científica nas áreas de Saúde, Prevenção, Doença, Atividade Física e Política de Saúde por meio da publicação de resultados de pesquisas originais e outras formas de documentos que contribuam para o conhecimento científico e acadêmico, bem como que possam gerar informação e inovação para a comunidade em geral.

A missão da **RBPeCS** é disseminar a produção científica na área da Saúde, por meio da publicação de artigos científicos que contribuam para a disseminação do conhecimento, e que possam ser utilizados nos diversos aspectos da saúde, particularmente na prevenção e tratamento dos problemas relacionados direta ou indiretamente a saúde da pessoa humana.

## Processo de Avaliação pelos Pares

Todo o conteúdo publicado pela Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente. O processo de análise dos manuscritos é feito pelo método duplo-cego. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada, mas cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

## Política de Acesso Livre

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

## Diretrizes para Autores

### Instruções para envio de material para publicação

Os manuscritos devem ser enviados por meio do sistema de submissão de manuscrito.

### Diretrizes para a Preparação do Original

#### Orientações gerais

O original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Devem ser transferido pelo menos dois arquivos durante o processo de submissão:

- 1)** Arquivo do manuscrito: deve ser carregado no passo 2 em Transferência do Manuscrito.
- 2)** Página de rosto: deve ser carregado no passo 4 em Transferência de Documentos Suplementares.

As seções usadas no manuscrito na RBPeCS são as seguintes: título em português, título em inglês, resumo em português, resumo em inglês, texto principal, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé em página separada) e legendas das figuras.

O texto deve ser digitado com fonte arial, tamanho 11 e margem de 2cm para todos os lados.

#### Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- título do artigo em inglês e em português;
- nome completo de cada um dos autores, endereço eletrônico de cada autor e filiação (instituição de vínculo);
- nome, endereço, telefone e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- transferência de direitos autorais (escrever que todos os autores concordam com o fornecimento de todos os direitos autorais a Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde).

## Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras. O resumo das comunicações breves deve ter no máximo 150 palavras. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado, conforme descrito a seguir:

## Veja exemplo de Resumo de artigo original

**Objetivo:** informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes. **Métodos:** informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho. **Resultados:** informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística. **Conclusões:** apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplemos objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

## Veja exemplo de Resumo de artigo de revisão

**Objetivo:** informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico. **Fontes dos dados:** descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações. **Síntese dos dados:** informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos. **Conclusões:** apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

## Veja exemplo de Resumo de comunicação breve e carta ao editor

**Objetivo:** informar por que o caso merece ser publicado, apontando a lacuna na literatura. **Descrição:** apresentar sinteticamente as informações básicas do caso. **Comentários:** conclusões sobre a importância do relato para a comunidade científica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

## Palavras chave

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão

adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos.

## Texto dos artigos de originais

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

**a) Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

**b) Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

**c) Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

**d) Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

## Texto dos artigos de revisão

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a área da saúde, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as idéias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

## Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

## Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem alfabética, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word. As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, de acordo com os exemplos listados a seguir:

### 1. Artigo padrão

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

### 2. Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

### 3. Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

### 4. Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertação]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### 5. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

### 6. Artigo de revista eletrônica

Zimmerman RK, Wolfe RM, Fox DE, Fox JR, Nowalk MP, Troy JA et al. Vaccine criticism on the World Wide Web. *J Med Internet Res*. 2005;7(2):e17. <http://www.jmir.org/2005/2/e17/>. Acesso: 17/12/2005.

## 7. Materiais da Internet

### 7.1 Artigo publicado na Internet

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. <http://www.jmir.org/2004/4/e40>. Acesso: 29/11/2004.

### 7.2 Site

Cancer-Pain.org [site na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01. <http://www.cancer-pain.org/>. Acesso: 9/07/2002.

### 7.3 Banco de dados na Internet

Who's certified [banco de dados na Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000. <http://www.abms.org/newsearch.asp>. Acesso: 8/03/2001.

## Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título.

## Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas na tabela. Fotos não devem permitir a identificação do paciente.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância.

## Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

## Declaração de Direito Autoral

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

# REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - RBPECS

a) Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a [Licença Creative Commons Attribution](#) que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.

b) Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou

como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.

c) Autores têm permissão e são estimulados a publicar e distribuir seu trabalho online (ex.: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) a qualquer ponto antes ou durante o processo editorial, já que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado (Veja [O Efeito do Acesso Livre](#)).

# REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - RBPECS

## Sumário V.7, N°13 (2020)

Editorial		
Autores	Título	Páginas
<b>Artigos Original</b>		
Ana Claudia Santos Silva Guimarães, Lucas Souza Santos, Aldemir Smith Menezes	DIFERENTES DOMÍNIOS DA ATIVIDADE FÍSICA E FATORES ASSOCIADOS EM ADOLESCENTES DO NORDESTE DO BRASIL	01-10
Jackelly Machado, Claudinei Mesquita da Silva, Leyde Daiane de Peder	CONCEPÇÕES SOBRE AUTOMEDICAÇÃO ENTRE PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM	11-16
Wiviane Maria Torres de Matos Freitas	PERFIL PROFISSIONAL DE EGRESSOS DO CURSO DE FISIOTERAPIA DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO DO ESTADO DO PARÁ	17-21
<b>Artigos de Revisão</b>		
Angelomar dos Anjos Silva, Luzia Sousa Ferreira	PÉ DIABÉTICO: A IMPORTÂNCIA DA ADESÃO DO TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NA PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DA DIABETES	22-28
Gustavo Vieira Dantas, Túlio César Ferreira	BACULOVIRUS: UM VIRUS VERSÁTIL USADO NO CONTROLE BIOLÓGICO E COMO VETOR DE EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS APLICADAS NA SAÚDE HUMANA	29-41
Marcela Augusta Rodrigues Guimarães, Michele Ferro de Amorim Cruz, Dayanne da Costa Maynard	A RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATO NO AUXÍLIO AO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS 2	42-51



## Artigo Original

# DIFERENTES DOMÍNIOS DA ATIVIDADE FÍSICA E FATORES ASSOCIADOS EM ADOLESCENTES DO NORDESTE DO BRASIL

## DIFFERENT DOMAINS OF PHYSICAL ACTIVITY AND ASSOCIATED FACTORS IN ADOLESCENTS FROM NORTHEASTERN BRAZIL

Ana Claudia Santos Silva Guimarães<sup>1,2</sup>, Lucas Souza Santos<sup>1,2,3</sup>, Aldemir Smith Menezes<sup>2,4,5</sup>

1. Secretaria Municipal de Educação Básica, Aracaju, SE - Brasil.
2. Grupo de Pesquisa em Educação Física e Saúde do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Sergipe (GPEFIS/IFS), Aracaju, SE - Brasil.
3. Universidade Paulista – UNIP, Aracaju, SE – Brasil.
4. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Sergipe – IFS.
5. Programa de Pós-Graduação em Educação Física – PPGEF da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE - Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** analisar a associação dos domínios de Atividade Física no lazer, na escola e no deslocamento com fatores demográficos e socioeconômicos de Sergipe, Brasil. **Método:** o estudo trata-se de dois levantamentos epidemiológicos com delineamentos transversais, realizados em 2011 e 2016, com amostra representativa de escolares, composta por 8.143 adolescentes (2011=3992; 2016=4151), com idade entre 14 e 19 anos. O instrumento utilizado foi o *Global School-based Student Health Survey (GSHS/WHO)*. Utilizou-se o teste qui-quadrado e regressão logística binária para a análise dos dados. **Resultados:** nos dois inquéritos, o Nível Insuficiente de Atividade Física (NIAF) no Lazer foi associado com os estudantes do sexo feminino (2011: OR=4,07; IC 95% 3,52-4,72 / 2016: OR=3,67; IC 95% 3,18-4,25) e do 3º Ano do Ensino Médio (2011: OR=1,34; IC 95% 1,10-1,66 / 2016: OR=1,32; IC 95% 1,08-1,62); com o NIAF Escolar, verificou-se associação com o sexo feminino (2011: OR=1,40; IC 95% 1,19-1,66 / 2016: OR=1,75; IC 95% 1,51-2,04), do turno noturno (2011: OR=1,63; IC 95% 1,39-1,92 / 2016: OR=1,47; IC 95% 1,25-1,73) e residentes da zona urbana (2011: OR=1,41; IC 95% 1,20-1,68 / 2016: OR=1,51; IC 95% 1,30-1,76); o NIAF de Deslocamento foi significativo para o turno noturno (2011: OR=1,25; IC 95% 1,06-1,48 / 2016: OR=1,29; IC 95% 1,07-1,57). **Conclusão:** foi evidenciada elevadas prevalências de NIAF entre 2011 e 2016 e associação em diferentes domínios.

**Palavras-chave:** adolescentes, domínios de atividade física, nível insuficiente de atividade física.

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze an association between the domains of Physical Activity in leisure, school and commuting with demographic and socioeconomic factors in Sergipe, Brazil. **Method:** the study deals with two epidemiological surveys with cross-sectional designs, carried out in 2011 and 2016, with a representative sample of students, composed of 8143 adolescents (2011 = 3992; 2016 = 4151), aged between 14 and 19 years. The instrument used was the Global Student Health Survey in Schools (GSHS / WHO). The chi-square test and logistic regression were used for data analysis. **Results:** in the two Insufficient Level of Physical Activity (ILPA) in Leisure surveys, it was associated with female students (2011: OR = 4.07; 95% CI 3.52-4.72 / 2016: OR = 3.67; 95% CI 3.18-4.25) and 3rd year of high school (2011: OR = 1.34; 95% CI 1.10-1.66 / 2016: OR = 1.32; 95% CI 1.08-1.62); with the School NIAF there was an association with females (2011: OR = 1.40; 95% CI 1.19-1.66 / 2016: OR = 1.75; 95% CI 1.51-2.04), night shift (2011: OR = 1.63; 95% CI 1.39-1.92 / 2016: OR = 1.47; 95% CI 1.25-1.73) and residents of the urban area (2011: OR = 1.41; 95% CI 1.20-1.68 / 2016: OR = 1.51; 95% CI 1.30-1.76); the Displacement ILPA was significant for the night shift (2011: OR = 1.25; 95% CI 1.06-1.48 / 2016: OR = 1.29; 95% CI 1.07-1.57). **Conclusion:** high rates of ILPA prevalence between 2011 and 2016 and association in different domains were evidenced.

**Keywords:** adolescents; physical activity domains; insufficient level of physical activity.

**Contato:** Ana Claudia Santos Silva Guimarães, e-mail: [ana20clau@hotmail.com](mailto:ana20clau@hotmail.com)

Enviado:	Fev/2020
Revisado:	Mai/2020
Aceito:	Mai/2020

### INTRODUÇÃO

O nível insuficiente de Atividade Física (NIAF) constitui um dos principais problemas de saúde pública na atualidade devido as crescentes mudanças dos determinantes de mortalidade ocasionadas por doenças não-transmissíveis<sup>4</sup>. Apesar do consenso sobre os benefícios diretos que o estilo de vida

fisicamente ativo proporciona à saúde, a população, no geral, não cumpre com as diretrizes preconizadas internacionalmente<sup>29</sup>. Além disso, são raros monitoramentos de NIAF que associam os fatores socioeconômicos<sup>30</sup>, no contexto do lazer<sup>2</sup>, da escola<sup>1</sup> e

do deslocamento<sup>27</sup> em idades mais precoces ao longo do tempo.

A adolescência consiste numa fase crítica no que diz respeito à prática de atividades físicas (AF), pois é percebida que esta prática faz parte da rotina diária de poucos jovens<sup>12</sup>. Por esta razão, com base nas recomendações internacionais que preconizam 60 minutos/dia de AF moderada a vigorosa para esta faixa etária<sup>24</sup>, conhecer o estilo de vida dos adolescentes pode subsidiar o preenchimento de lacunas na formação de políticas públicas para promoção à saúde a médio e longo prazo<sup>25,28</sup>.

Nesse sentido, faz-se necessário aumentar as estimativas de jovens suficientemente ativos em seus diferentes domínios, incitando mudanças de comportamentos diários. Assim, correlatos econômicos e demográficos modificáveis ao passar dos anos, despertam o interesse de investigações da relação destes fenômenos com a AF no contexto do lazer<sup>2</sup>, no ambiente escolar ou nas aulas de Educação Física<sup>1,20</sup> e no deslocamento ativo (caminhada ou de bicicleta) de casa para a escola<sup>7,15</sup>, em idades mais precoces. Assim, o estudo teve como objetivo analisar a prevalência e a associação dos domínios de AF no lazer, na escola e no deslocamento com fatores demográficos e socioeconômicos em adolescentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo caracteriza-se como epidemiológico com delineamento transversal e amostras independentes, realizado com estudantes de 14 a 19 anos de idade matriculados na Rede Estadual de Ensino de Sergipe, Brasil. Foram analisados dois bancos de dados, de coletas realizadas em 2011 e em 2016, para verificar a prevalência e associação das variáveis da referida pesquisa. O estudo foi intitulado "Tendência Secular sobre Comportamentos de Risco à Saúde em Adolescentes: Estudo CRIS\_Adolescentes", desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Educação Física e Saúde/Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Sergipe (GPEFIS/IFS).

O primeiro levantamento, em 2011, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos/Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS) sob o protocolo de aprovação nº 177/2010; já o projeto de 2016 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Plataforma Brasil do Instituto Federal de Sergipe sob o protocolo de aprovação nº 1.522.876/2016.

Para o cálculo amostral, foi utilizado o software *Statcalc* do Epiinfo. A estimativa do tamanho da amostra considerou prevalência esperada em 50%, intervalo de confiança em 95% e erro tolerável em 5 pontos percentuais. Para análise de associação, além

das variáveis acima, foram considerados um poder estatístico de 80% e *Odds Ratio* (OR) de 1,2, sendo necessária uma amostra mínima de 3.876 adolescentes para cada inquérito. Acrescentou-se 20% de escolares à amostra mínima para casos de possíveis perdas.

De acordo com informações do IBGE<sup>13</sup>, o estado de Sergipe é composto por 75 municípios, sendo dividido geograficamente em oito territórios pela Secretaria de Estado do Planejamento. Conforme dados disponíveis na Secretaria de Estado da Educação, a matrícula do Ensino Médio, realizada em 2010, foi de 58.301 alunos em toda a rede estadual, distribuídos em 155 unidades de ensino. Em 2015, a população matriculada na rede foi de 62.933 alunos, distribuídos em 160 unidades de ensino. Ressalta-se a manutenção do mesmo procedimento metodológico e planejamento amostral para desenvolvimento dos dois inquéritos de pesquisa.

Considerando a amostra mínima necessária para o estudo, sua distribuição realizou-se conforme o porte das unidades de ensino segundo critério do INEP - Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (1 = até 199 alunos; 2 = 200 a 499 alunos; 3 = 500+ alunos). Desse modo, para que todos os territórios fossem contemplados representativamente com os três portes dos colégios, estabeleceu-se como critério o sorteio de 25% das unidades de ensino do estado, totalizando 39 (2011) e 42 (2016) colégios distribuídos em 30 municípios.

A amostra foi distribuída de forma estratificada e proporcional aos territórios geográficos do estado, com seleção aleatória dos municípios e das unidades de ensino representativas de cada subgrupo. Em seguida, foram sorteadas, por meio de processo aleatório simples, as turmas por série e turno (diurno e noturno), considerando uma média de 20 alunos/turma. Os critérios obedecidos para a inclusão dos estudantes na amostra foram: o aluno estar matriculado no Ensino Médio, estar presente no dia de realização da coleta e responder o questionário adequadamente.

Como instrumento de coleta, utilizou-se o GSHS (*Global Student Health Survey*)<sup>29</sup>. Neste constaram questões envolvendo variáveis: sociodemográficas, hábitos alimentares, condições de saúde, higiene, atividades físicas, percepção de saúde e estresse, violência, uso de drogas e álcool, comportamentos e relacionamentos. A coleta foi realizada por professores de educação física devidamente treinados para aplicação do instrumento.

Para proceder com a coleta, foi obtida autorização do Secretário de Estado da Educação, dos diretores das Diretorias Regionais de Educação (DRE's) e dos diretores das escolas para a participação das instituições na pesquisa. Os estudantes menores

de idade receberam um Termo Negativo de Consentimento (*Parental Passive Consent Form*) para autorização dos pais ou responsáveis, e no dia da coleta de dados eles assinaram um termo de assentimento condicionando voluntariamente sua participação na pesquisa. Os maiores ou iguais a 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Variáveis Dependentes

Os desfechos deste estudo foram o Nível Insuficiente de Atividade Física (NIAF) no Lazer, na Escola (participação nas aulas de Educação Física) e no Deslocamento. Para estimar o NIAF no Lazer, usou-se a seguinte pergunta: "Qual a atividade de lazer de sua preferência?". Para o NIAF na Escola foi questionado: "Durante uma semana típica normal, em quantas aulas de Educação Física você participa?". O NIAF no Deslocamento foi medido por meio das questões: "Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você andou a pé ou de bicicleta para ir e voltar da escola?" e "Durante os últimos 7 dias, quanto tempo em média você gastou para ir de casa para a escola e voltar para sua casa (some o tempo que você leva para ir e voltar)?"

Em relação ao NIAF no Lazer, os itens assinalados como: praticar esportes, fazer exercícios, nadar ou pedalar foram classificados como lazer ativo; e os itens: jogar dominó ou cartas, assistir TV, jogar videogame, usar o computador e conversar com os amigos foram classificados como lazer inativo. Quanto a questão referente ao NIAF na escola, as respostas foram recodificadas em nenhuma participação (inativos) e uma ou mais participações (ativos) nas aulas de Educação Física. Em relação ao desfecho de NIAF no deslocamento, os alunos que relataram não ir nenhum dia para a escola a pé ou de bicicleta e aqueles que independente da frequência semanal gastavam menos de 20 minutos de duração, somados o tempo de ida e volta, foram classificados como inativos e o restante como ativos.

## Variáveis independentes

As variáveis independentes consideradas foram sexo, faixa etária, série, turno, reprovação, local de domicílio, cor da pele, escolaridade da mãe e renda familiar.

Os dados foram analisados no programa *SPSS* para *Windows* (versão 15.0). Foi realizada a estatística descritiva expressa em frequências absoluta e relativa. Foi realizada análise bivariada aplicando-se o teste do Qui-quadrado e, para avaliar a associação entre as variáveis, utilizou-se a regressão logística binária bruta e ajustada, representada por razão de chance (*Odds Ratio*). As variáveis com valor de  $p < 0,20^{10}$  na análise bruta foram mantidas no modelo ajustado. O nível de

significância adotado para toda a análise foi de  $p < 0,05^{10}$ .

## RESULTADOS

Foram coletados dados de 9.438 (2011=4.717; 2016=4.721) adolescentes, sendo excluídos 1.295 (2011=725; 2016=570) por apresentarem idade superior a 19 anos (2011=709; 2016=549), não responderem questões essenciais como o sexo (2011=03; 2016=12) e a idade (2011=02; 2016=06) e/ou deixarem várias questões (>50%) sem resposta (2011=11; 2016=03), resultando uma amostra final de 8143 adolescentes (2011=3992; 2016=4151). A maior proporção de estudantes foi do sexo feminino, com faixa etária de 16-17 anos, cursando o 1º ano de Ensino Médio no turno diurno de estudo, residentes na área urbana, de cor da pele parda e com elevados índices de reprovação em ambos os inquéritos (Tabela 1). Pode-se perceber ainda que as mães destes estudantes, em sua maioria, apresentaram nível baixo de escolaridade. A variável que diferenciou entre os anos foi a renda familiar.

A tabela 2 mostra as prevalências para cada desfecho, que divergem conforme as características demográficas e socioeconômicas. A prevalência geral de NIAF no Lazer foi de 47,8% e 43,1%; nas Aulas de Educação Física, foi de 25,4% e 29,6%; no Deslocamento, foram de 70,7% e 75%, respectivamente, em 2011 e 2016.

O NIAF no Lazer foi mais prevalente entre os escolares do sexo feminino, na faixa etária de 14-15 anos, que cursavam o 3º Ano do Ensino Médio, do turno diurno, sem índice de reprovação, residentes da zona rural, de cor de pele branca e cujas mães tinham Ensino Médio concluído nos dois inquéritos. Somente a renda familiar diferiu entre os dois anos, na qual em 2011 a maior prevalência foi entre aqueles que viviam acima de 2 salários mínimos e, em 2016, para os com renda compreendida entre 1 e 2 salários mínimos.

O NIAF Escolar apontou predomínio maior para os adolescentes do sexo feminino, entre os mais velhos, que cursavam o 3º Ano do Ensino Médio, do turno noturno, que não possuíam reprovação, residentes da zona urbana, cujas mães não estudaram e de baixa renda familiar em ambos os anos de coleta. Apenas a cor de pele diferiu na predominância entre os anos, sendo em 2011 os de cor branca mais prevalente e, em 2016, os de cor na categoria outras.

O NIAF no Deslocamento foi mais hegemônico para o sexo masculino, mais novos, do turno noturno, que não possuíam reprovação, residentes da zona rural e cujas mães possuíam nível de escolaridade superior nos dois períodos da pesquisa. Além disso, em 2011 o NIAF prevaleceu entre os do 3º Ano, autodeclarados pretos e com renda acima de 2 salários mínimos. Já em

2016, predominou entre os do 1º Ano, de cor da pele branca e com renda inferior a 1 salário mínimo.

Ao se comparar as prevalências dos NIAFs entre os inquéritos, observou-se que, em relação a todas as variáveis independentes, o domínio do Lazer foi mais

A tabela 3 apresenta a análise de Regressão Logística Bruta do NIAF nos diferentes contextos. Em 2011, as variáveis que se associaram ao desfecho do Lazer foram o sexo, a idade, a série, o turno e o índice de reprovação. Já as que se associaram ao NIAF na escola foram: sexo, turno, local de residência e cor da pele. Quanto ao NIAF no Deslocamento, houve associação somente com o local de residência e a renda familiar.

prevalente no ano de 2011 do que em 2016; ao contrário do que se visualizou para os desfechos na Escola e no Deslocamento, pois as prevalências destes foram maiores em 2016.

Em 2016 houve associação com o NIAF no Lazer em relação ao sexo, a idade, a série, o turno, a reprovação e a cor da pele. O NIAF na Escola se associou com o sexo, turno, local de residência e a renda familiar. Com o NIAF no Deslocamento, a associação se deu com a idade, o turno e o local de residência.

**Tabela 1.** Caracterização socioeconômica e demográfica da amostra de acordo com os inquéritos 2011 e 2016.

Variáveis	n	Inquérito 2011			N	Inquérito 2016		
		%	IC (95%)	%		IC (95%)		
Sexo								
Masculino	1544	38,7	(36,25 - 41,18)	1759	42,4	(40,07 - 44,68)		
Feminino	2448	61,3	(59,39 - 63,25)	2392	57,6	(55,64 - 59,60)		
Faixa Etária								
14-15	729	18,3	(15,46 - 21,07)	755	18,2	(15,44 - 20,94)		
16-17	2069	51,8	(49,68 - 53,98)	2216	53,4	(51,31 - 55,46)		
18-19	1194	29,9	(27,31 - 32,51)	1180	28,4	(25,85 - 31,00)		
Serie do Aluno								
1º ano	1650	41,3	(38,96 - 43,71)	1597	38,5	(36,09 - 40,86)		
2º ano	1343	33,6	(31,11 - 36,17)	1373	33,1	(30,59 - 35,56)		
3º ano	999	25,0	(22,34 - 27,71)	1181	28,5	(25,88 - 31,02)		
Turno								
Diurno	2653	66,5	(64,66 - 68,25)	2930	70,6	(68,93 - 72,23)		
Noturno	1339	33,5	(31,01 - 36,07)	1221	29,4	(26,86 - 31,97)		
Reprovação								
Sim	1994	50,1	(47,92 - 52,31)	2241	54,4	(52,32 - 56,44)		
Não	1985	49,9	(47,69 - 52,09)	1880	45,6	(43,37 - 47,87)		
Local de Domicílio								
Sede (área urbana)	2389	61,0	(59,07 - 62,98)	2352	57,7	(55,72 - 59,71)		
Povoado (área rural)	1526	39,0	(36,53 - 41,42)	1723	42,3	(39,95 - 44,61)		
Cor da pele								
Branca	846	21,4	(18,61 - 24,13)	778	18,9	(16,13 - 21,63)		
Preta	328	8,3	(5,30 - 11,27)	326	7,9	(4,98 - 10,84)		
Parda	2728	68,9	(67,17 - 70,64)	2938	71,3	(69,66 - 72,93)		
Outro	57	1,4	(1,65 - 4,53)	79	1,9	(1,11 - 4,94)		
Estudo da mãe								
Não estudou	456	12,1	(9,09 - 15,07)	493	13,4	(10,36 - 16,37)		
EF <sup>a</sup> Incompleto	2019	53,5	(51,32 - 55,67)	1595	43,2	(40,80 - 45,67)		
EM <sup>b</sup> Incompleto	403	10,7	(7,66 - 13,69)	665	18,0	(15,10 - 20,95)		
EM Completo	601	15,9	(12,99 - 18,85)	477	12,9	(9,92 - 15,94)		
Superior Completo	295	7,8	(4,75 - 10,88)	459	12,4	(9,42 - 15,46)		
Renda Familiar								
< 1 Salário Mínimo	1283	32,9	(30,28 - 35,42)	2337	60,1	(58,11 - 62,08)		
1 - 2 Salários Mínimos	1554	39,8	(37,36 - 42,23)	1108	28,5	(25,83 - 31,15)		
> 2 Salários Mínimos	1068	27,3	(24,68 - 30,02)	444	11,4	(8,46 - 14,37)		

<sup>a</sup> Ensino Fundamental; <sup>b</sup> Ensino Médio.

**Tabela 2.** Prevalência do Nível Insuficiente de Atividade Física no Lazer, nas Aulas de Educação Física e no Deslocamento Casa-Escola, 2011 e 2016.

Variáveis	%	NIAF <sup>a</sup> - 2011				NIAF - 2016						
		Lazer		Escola		Deslocamento		Lazer		Escola		Deslocamento
		IC (95%)	%	IC (95%)	%	IC (95%)	%	IC (95%)	%	IC (95%)	%	IC (95%)
<b>Sexo</b>												
Masculino	27,3	23,01 - 31,57	20,6	16,10 - 25,06	71,1	68,38 - 73,89	25,1	21,06 - 29,17	23,8	19,70 - 27,89	75,8	73,48 - 78,18
Feminino	60,8	58,29 - 63,28	26,8	23,37 - 30,21	70,4	68,22 - 72,64	56,4	53,72 - 59,03	33,9	30,58 - 37,13	74,4	72,35 - 76,52
<b>Faixa Etária</b>												
14 - 15	50,8	45,72 - 55,95	22,2	15,75 - 28,63	72,4	68,53 - 76,35	47,9	42,79 - 53,09	27,1	21,03 - 33,23	78,7	75,39 - 82,08
16 - 17	49,5	46,38 - 52,54	24,9	21,08 - 28,62	70,0	67,55 - 72,38	44,2	41,12 - 47,36	29,6	26,07 - 33,09	74,2	72,01 - 76,35
18 - 19	43,1	38,83 - 47,44	24,9	19,94 - 29,88	70,9	67,76 - 74,10	37,9	33,43 - 42,44	31,2	26,44 - 35,95	74,2	71,23 - 77,20
<b>Série</b>												
1º Ano	44,7	41,04 - 48,27	24,5	20,21 - 28,70	69,3	66,60 - 72,10	39,0	35,16 - 42,85	29,1	24,99 - 33,29	76,7	74,25 - 79,12
2º Ano	49,3	45,45 - 53,12	22,8	18,08 - 27,54	71,6	68,64 - 74,48	44,0	40,05 - 47,99	28,8	24,26 - 33,24	73,4	70,58 - 76,17
3º Ano	51,1	46,71 - 55,41	26,4	21,01 - 31,72	71,8	68,38 - 75,14	47,7	43,51 - 51,80	31,2	26,43 - 35,92	74,7	71,81 - 77,66
<b>Turno</b>												
Diurno	49,5	46,77 - 52,20	21,4	18,04 - 24,84	69,7	67,56 - 71,85	46,2	43,58 - 48,90	27,8	24,68 - 30,86	73,8	71,95 - 75,74
Noturno	44,5	40,51 - 48,53	30,3	25,73 - 34,78	72,7	69,82 - 75,61	35,6	31,10 - 40,14	34,0	29,39 - 38,55	77,9	75,20 - 80,63
<b>Reprovação</b>												
Sim	43,4	40,04 - 46,69	24,3	20,49 - 28,21	69,6	67,09 - 72,09	38,8	35,56 - 42,06	29,1	25,55 - 32,56	73,8	71,65 - 76,01
Não	52,3	49,29 - 55,39	24,4	20,57 - 28,28	71,6	69,22 - 74,01	48,3	45,06 - 51,57	30,1	26,31 - 33,89	76,4	74,20 - 78,68
<b>Local de Domicílio</b>												
Zona Urbana	47,9	44,94 - 50,77	26,0	22,52 - 29,48	68,9	66,59 - 71,18	43,1	40,07 - 46,19	32,1	28,72 - 35,41	72,5	70,31 - 74,63
Zona Rural	48,1	44,50 - 51,75	21,9	17,42 - 26,36	73,6	70,94 - 76,25	43,3	39,79 - 46,91	26,1	22,02 - 30,17	79,2	76,94 - 81,40
<b>Cor da Pele</b>												
Branca	50,1	45,28 - 54,84	28,2	22,49 - 34,00	73,1	69,49 - 76,69	47,0	41,83 - 52,09	33,0	27,22 - 38,76	76,2	72,71 - 79,70
Preta	42,2	33,88 - 50,42	20,1	10,25 - 29,87	73,5	67,72 - 79,21	36,1	27,39 - 44,88	30,4	21,31 - 39,43	75,2	69,71 - 80,77
Parda	48,1	45,35 - 50,79	23,9	20,55 - 27,16	69,8	67,73 - 71,96	42,8	40,05 - 45,54	28,5	25,42 - 31,57	74,9	73,05 - 76,77
Outra	49,1	30,60 - 67,64	19,6	3,84 - 43,12	64,8	48,99 - 80,64	43,6	26,92 - 60,26	33,3	15,21 - 51,45	64,1	50,81 - 77,40
<b>Escolaridade da Mãe</b>												
N. estudou	43,0	36,05 - 49,98	26,6	18,68 - 34,56	68,7	63,48 - 73,99	42,9	36,16 - 49,55	30,9	23,51 - 38,25	75,1	70,53 - 79,57
E.F. <sup>b</sup> in.	48,6	45,48 - 51,77	25,1	21,31 - 28,94	69,3	66,81 - 71,78	43,4	39,69 - 47,10	29,4	25,31 - 33,58	73,3	70,65 - 75,87
E.M. <sup>c</sup> in.	46,9	39,68 - 54,02	25,3	16,74 - 33,77	69,9	64,40 - 75,44	43,1	37,30 - 48,80	29,2	22,82 - 35,66	75,6	71,80 - 79,45
E.M. comp.	50,1	44,42 - 55,74	22,8	15,81 - 29,86	73,3	69,04 - 77,49	46,5	39,92 - 53,10	30,0	22,48 - 37,56	72,2	67,42 - 77,04
E. Superior	47,4	38,99 - 55,78	18,9	8,49 - 29,40	76,8	71,12 - 82,56	41,7	34,71 - 48,70	27,1	19,24 - 34,95	79,5	75,26 - 83,73
R. Familiar												
< 1 SM <sup>d</sup>	48,0	44,04 - 51,96	25,7	20,98 - 30,48	68,2	65,03 - 71,35	43,6	40,55 - 46,66	31,6	28,21 - 34,95	76,2	74,22 - 78,27
De 1 a 2 SM	47,2	43,56 - 50,83	25,3	20,94 - 29,61	71,0	68,20 - 73,71	44,1	39,66 - 48,48	27,4	22,40 - 32,44	73,3	70,20 - 76,39
> 2 SM	49,0	44,64 - 53,27	21,7	16,38 - 27,09	73,6	70,47 - 76,80	39,1	31,80 - 46,38	23,9	15,71 - 32,02	72,5	67,51 - 77,51

**Tabela 3.** Análise de regressão logística bruta do Nível Insuficiente de Atividade Física em seus domínios associados a fatores demográficos e socioeconômicos.

Variáveis	Categorias	NIAF <sup>a</sup> - 2011			NIAF - 2016		
		OR (IC95%) Lazer	OR (IC 95%) Escola	OR (IC 95%) Desl.	OR (IC 95%) Lazer	OR (IC 95%) Escola	OR (IC 95%) Desl.
Sexo	Masculino	1	1	1,03 (0,90 - 1,19)	1	1	1,07 (0,93 - 1,25)
	Feminino	4,13 (3,59 - 4,75)	1,41 (1,21 - 1,65)	1	3,85 (3,37 - 4,41)	1,63 (1,43 - 1,88)	1
<i>P</i> valor		<0,001	<0,001	0,643	<0,001	<0,001	0,317
Faixa Etária	14 - 15	1,36 (1,13 - 1,64)	1	1,07 (0,87 - 1,33)	1,50 (1,25 - 1,81)	1	1,28 (1,03 - 1,61)
	16 - 17	1,29 (1,12 - 1,49)	1,16 (0,95 - 1,42)	0,95 (0,81 - 1,12)	1,29 (1,12 - 1,50)	1,12 (0,94 - 1,36)	0,99 (0,85 - 1,18)
	18 - 19	1	1,16 (0,93 - 1,45)	1	1	1,21 (0,99 - 1,49)	1
<i>P</i> valor		0,001	0,317	0,461	<0,001	0,163	0,038
Série	1º Ano	1	1	1	1	1	1
	2º Ano	1,20 (1,04 - 1,39)	0,91 (0,77 - 1,08)	1,11 (0,94 - 1,31)	1,23 (1,06 - 1,42)	0,98 (0,84 - 1,15)	0,83 (0,71 - 0,99)
	3º Ano	1,29 (1,10 - 1,51)	1,10 (0,92 - 1,33)	1,12 (0,94 - 1,34)	1,42 (1,22 - 1,66)	1,10 (0,93 - 1,30)	0,89 (0,75 - 1,08)
<i>P</i> valor		0,003	0,143	0,310	<0,001	0,362	0,124
Turno	Diurno	1,22 (1,07 - 1,39)	1	1	1,55 (1,35 - 1,78)	1	1
	Noturno	1	1,58 (1,37 - 1,85)	1,15 (0,99 - 1,35)	1	1,33 (1,16 - 1,55)	1,24 (1,06 - 1,47)
<i>P</i> valor		0,003	<0,001	0,056	<0,001	<0,001	0,007
Reprovação	Sim	1	1	1	1	1	1
	Não	1,43 (1,26 - 1,63)	1,00 (0,87 - 1,16)	1,10 (0,96 - 1,27)	1,47 (1,30 - 1,67)	1,05 (0,92 - 1,20)	1,15 (0,99 - 1,33)
<i>P</i> valor		<0,001	0,954	0,172	<0,001	0,465	0,060
L. Residência	Zona Urbana	1	1,25 (1,08 - 1,46)	1	1	1,33 (1,16 - 1,53)	1
	Zona Rural	1,01 (0,89 - 1,15)	1	1,25 (1,09 - 1,46)	1,00 (0,89 - 1,14)	1	1,44 (1,24 - 1,68)
<i>P</i> valor		0,873	0,004	0,002	0,891	<0,001	<0,001
Cor da Pele	Branca	1,03 (0,61 - 1,78)	1,61 (0,82 - 3,17)	1,47 (0,83 - 2,63)	1,14 (0,72 - 1,83)	0,98 (0,60 - 1,61)	1,79 (1,10 - 2,93)
	Preta	0,75 (0,43 - 1,33)	1,02 (0,50 - 2,10)	1,50 (0,81 - 2,77)	0,73 (0,44 - 1,21)	0,87 (0,51 - 1,48)	1,70 (1,00 - 2,89)
	Parda	0,96 (0,57 - 1,62)	1,28 (0,66 - 2,49)	1,25 (0,71 - 2,21)	0,96 (0,61 - 1,52)	0,79 (0,49 - 1,28)	1,67 (1,04 - 2,68)
	Outra	1	1	1	1	1	1
<i>P</i> valor		0,117	0,012	0,161	0,011	0,087	0,143
Esc. Mãe	N. estudou	1	1,55 (1,08 - 2,33)	1	1	1,20 (0,91 - 1,59)	1
	E.F. <sup>b</sup> in.	1,25 (1,02 - 1,54)	1,43 (1,05 - 1,96)	1,02 (0,82 - 1,28)	1,02 (0,83 - 1,25)	1,12 (0,89 - 1,42)	0,91 (0,72 - 1,16)
	E.M. <sup>c</sup> in.	1,16 (0,89 - 1,53)	1,44 (0,99 - 2,10)	1,05 (0,78 - 1,43)	1,00 (0,80 - 1,28)	1,11 (0,85 - 1,45)	1,03 (0,78 - 1,36)
	E.M. in.	1,32 (1,04 - 1,70)	1,26 (0,89 - 1,80)	1,24 (0,95 - 1,64)	1,15 (0,90 - 1,49)	1,15 (0,87 - 1,54)	0,86 (0,65 - 1,16)
	E. Superior	1,19 (0,89 - 1,61)	1	1,50 (1,07 - 2,13)	0,95 (0,74 - 1,23)	1	1,28 (0,94 - 1,76)
<i>P</i> valor		0,194	0,124	0,053	0,647	0,777	0,069
R. Familiar	< 1 SM <sup>d</sup>	1	1,24 (1,03 - 1,51)	1	1	1,47 (1,16 - 1,86)	1
	De 1 a 2 SM	0,96 (0,83 - 1,12)	1,21 (1,01 - 1,47)	1,14 (0,97 - 1,34)	1,01 (0,88 - 1,17)	1,20 (0,93 - 1,56)	0,85 (0,72 - 1,01)
	> 2 SM	1,03 (0,88 - 1,22)	1	1,30 (1,08 - 1,57)	0,83 (0,67 - 1,02)	1	0,82 (0,65 - 1,04)
<i>P</i> valor		0,679	0,053	0,019	0,172	0,001	0,087

Insuficiente de Atividade Física; <sup>b</sup> Ensino Fundamental; <sup>c</sup> Ensino Médio; <sup>d</sup> Salário Mínimo; <sup>e</sup> Desl = deslocamento

Na análise de Regressão Ajustada (tabela 4), observou-se que, no ano de 2011, os escolares do sexo feminino e do 3º ano do Ensino Médio possuíam mais chances de serem insuficientemente ativos no lazer. Já no ano de 2016, além das mulheres e dos mais avançados na série, os que estudavam pelo dia e tinham cor de pele branca possuíam chances maiores desse NIAF.

Os adolescentes que possuíam mais chances de NIAF na escola no ano de 2011, após ajuste das variáveis, correspondem aos grupos do sexo feminino, do turno noturno, residentes da zona urbana e de cor de pele branca. As mesmas chances se repetem em

relação aos resultados de 2016, exceto para a cor de pele que não foi significativo para o referido ano, e para a renda familiar, na qual os de maiores níveis socioeconômicos possuíam menor probabilidade de participar das aulas de Educação Física.

Quanto ao NIAF de Deslocamento, após as variáveis serem ajustadas, os escolares que estudavam no turno noturno residiam na zona rural, cujas mães concluíam o Ensino Superior; e os que tinham renda familiar acima de 2 salários mínimos são os grupos que possuíam mais chances de serem insuficientemente ativos. E em 2016 mantiveram-se as probabilidades, exceto para a renda da família neste contexto de Atividade Física.

**Tabela 4.** Análise de regressão logística ajustada do Nível Insuficiente de Atividade Física em seus domínios associados a fatores demográficos e socioeconômicos.

Variáveis	Categorias	NIAF <sup>a</sup> - 2011		NIAF - 2016			
		OR (IC 95%) Lazer	OR (IC 95%) Escola	OR (IC 95%) Deslocamento	OR (IC 95%) Lazer	OR (IC 95%) Escola	OR (IC 95%) Deslocamento
Sexo	Masculino	1	1	--	1	1	--
	Feminino	4,07 (3,52 - 4,72)	1,40 (1,19 - 1,66)	--	3,67 (3,18 - 4,25)	1,75 (1,51 - 2,04)	--
<i>P valor</i>		<0,001	<0,001	--	<0,001	<0,001	--
Faixa Etária	14 - 15	1,28 (0,97 - 1,71)	--	--	1,25 (0,94 - 1,67)	0,90 (0,73 - 1,14)	1
	16 - 17	1,16 (0,97 - 1,39)	--	--	1,11 (0,92 - 1,33)	0,99 (0,84 - 1,18)	0,80 (0,62 - 1,05)
	18 - 19	1	--	--	1	1	0,80 (0,57 - 1,14)
<i>P valor</i>		0,186	--	--	0,312	0,649	0,271
Série	1º Ano	1	1	--	1	--	1
	2º Ano	1,22 (1,02 - 1,46)	0,90 (0,75 - 1,09)	--	1,19 (1,00 - 1,43)	--	0,92 (0,75 - 1,14)
	3º Ano	1,34 (1,10 - 1,66)	1,06 (0,87 - 1,29)	--	1,32 (1,08 - 1,62)	--	0,99 (0,79 - 1,27)
<i>P valor</i>		0,013	0,296	--	0,022	--	0,676
Turno	Diurno	1,03 (0,88 - 1,21)	1	1	1,23 (1,05 - 1,46)	1	1
	Noturno	1	1,63 (1,39 - 1,92)	1,25 (1,06 - 1,48)	1	1,47 (1,25 - 1,73)	1,29 (1,07 - 1,57)
<i>P valor</i>		0,672	<0,001	0,008	0,009	<0,001	0,008
Reprovação	Sim	1	--	1	1	--	1
	Não	1,16 (0,98 - 1,38)	--	1,10 (0,94 - 1,29)	1,12 (0,94 - 1,33)	--	1,18 (0,96 - 1,45)
<i>P valor</i>		0,080	--	0,217	0,200	--	0,108
L. Residência	Zona Urbana	--	1,41 (1,20 - 1,68)	1	--	1,51 (1,30 - 1,76)	1
	Zona Rural	--	1	1,34 (1,14 - 1,58)	--	1	1,41 (1,19 - 1,69)
<i>P valor</i>		--	<0,001	<0,001	--	<0,001	<0,001
Cor da Pele	Branca	1	1	1	1	1	1
	Preta	0,85 (0,64 - 1,14)	0,63 (0,45 - 0,88)	1,06 (0,78 - 1,46)	0,61 (0,46 - 0,83)	0,92 (0,68 - 1,24)	0,97 (0,69 - 1,37)
	Parda	0,91 (0,77 - 1,09)	0,75 (0,62 - 0,90)	0,85 (0,71 - 1,03)	0,80 (0,67 - 0,96)	0,81 (0,68 - 0,98)	0,92 (0,75 - 1,14)
	Outra	1,20 (0,67 - 2,17)	0,71 (0,36 - 1,43)	0,66 (0,36 - 1,24)	0,89 (0,54 - 1,50)	1,20 (0,72 - 2,00)	0,50 (0,30 - 0,86)
<i>P valor</i>		0,511	0,008	0,150	0,009	0,074	0,088
Escol. e Mãe	N. estudou	1	1,42 (0,96 - 2,11)	0,63 (0,43 - 0,93)	--	--	0,65 (0,46 - 0,94)
	E.F. in.	1,24 (0,99 - 1,55)	1,33 (0,95 - 1,87)	0,64 (0,46 - 0,89)	--	--	0,62 (0,47 - 0,84)
	E.M. in.	1,26 (0,94 - 1,70)	1,39 (0,94 - 2,06)	0,64 (0,44 - 0,94)	--	--	0,73 (0,53 - 1,01)
	E.M. in.	1,30 (1,00 - 1,70)	1,21 (0,84 - 1,76)	0,83 (0,58 - 1,19)	--	--	0,66 (0,48 - 0,91)
	E. Superior	1,30 (0,94 - 1,81)	1	1	--	--	1
<i>P valor</i>		0,314	0,408	0,024	--	--	0,028
Renda Familiar	< 1 SM <sup>d</sup>	--	1,16 (0,93 - 1,45)	1	1	1	1,27 (0,97 - 1,66)
	De 1 a 2 SM	--	1,20 (0,99 - 1,48)	1,16 (0,98 - 1,40)	1,15 (0,99 - 1,35)	0,82 (0,70 - 0,97)	1,08 (0,82 - 1,43)
	> 2 SM	--	1	1,29 (1,05 - 1,59)	1,07 (0,85 - 1,34)	0,70 (0,55 - 0,90)	1
<i>P valor</i>		--	0,184	0,047	0,180	0,005	0,102

<sup>a</sup> Nível Insuficiente de Atividade Física; <sup>b</sup> Ensino Fundamental; <sup>c</sup> Ensino Médio; <sup>d</sup> Salário Mínimo

## DISCUSSÃO

Os principais achados destacaram prevalências de NIAF em diferentes contextos nos adolescentes, sobretudo no lazer e no deslocamento, em 2011 e 2016. Comparando temporalmente os inquéritos, verificou-se uma tendência de declínio para o NIAF no lazer, enquanto as chances de NIAF na escola e no deslocamento tenderam a aumentar. Essas informações são importantes e vão de encontro a outros resultados da literatura, pois apuração estudada no Brasil sobre indicadores de AF acumulada nesses domínios apontaram 60,8% dos escolares são insuficientemente ativos<sup>21</sup>. Em estudos internacionais, essas prevalências podem atingir à 80%, considerando as mesmas diretrizes<sup>12</sup>.

Evidências revelam que as características demográficas e socioeconômicas podem constituir fatores que afetam a adesão de um estilo de vida fisicamente ativo em qualquer contexto de AF<sup>4,11</sup>. Outros estudos verificaram que fatores ambientais como a segurança do bairro e a disponibilidade de instalações e serviços como parques, praças e quadras influenciam a prática de AF no lazer<sup>17</sup>. Neste contexto, a AF realizada no tempo livre representou, neste

estudo, o domínio em que os adolescentes tenderam à maior participação, visto a diminuição da prevalência do NIAF entre os dois inquéritos. Resultados semelhantes também foram encontrados em outros continentes<sup>2,8</sup> e por essa razão, uma possível explicação para esses achados pode ser atribuída aos aspectos ambientais que são atraentes para promoção do lazer ativo<sup>8</sup>.

Quando estratificadas as análises para identificar o NIAF de jovens, estudos destacam que adolescentes do sexo feminino possuem menor probabilidade de participar de AF de Lazer<sup>8,17</sup>. Estes achados são consistentes com os resultados deste estudo. Vale ressaltar que existe uma expectativa histórica de que as meninas devem auxiliar os pais em afazeres domésticos, tornando seu tempo livre mais limitado para AF<sup>26</sup>, e mesmo quando elas se envolvem, a frequência semanal<sup>24</sup> e o tempo médio de participação são menores se comparado aos rapazes. Além disso, a presença de sintomas emocionais<sup>11</sup> e a restrição de comportamentos e do uso de ambientes sociais são fatores que interferem na adesão da AF neste domínio<sup>19</sup>.

No que diz respeito à série de ensino, os jovens mais avançados apresentaram mais chances para o NIAF no Lazer do que os alunos do 1º Ano do ensino médio. Resultados parecidos foram encontrados em estudantes de países europeus<sup>17,23</sup>. Uma explicação plausível pode se referir ao aumento das exigências escolares com vistas à transição para níveis de educação superior e início de atividades de trabalho.

Houve associação neste estudo para o NIAF de Lazer, no ano de 2016, relativos ao turno diurno e a cor de pele branca. Estes dados são curiosos e despertam a necessidade de novas investigações para o preenchimento dessas lacunas, já que em outras investigações em cidades brasileiras, pesquisadores não obtiveram associações significativas quanto à série de ensino<sup>3,24</sup>.

O NIAF na escola foi o que obteve as menores prevalências entre os três domínios do estudo. Além disso, houve aumento do NIAF neste domínio de 2011 para 2016. Em outras pesquisas realizadas em países de renda média-alta<sup>20,22</sup>, a participação em aulas de Educação Física (EF) no ensino médio justificam a baixa prevalência de NIAF no ambiente escolar<sup>22</sup>. Por essa razão, melhorar a estrutura das escolas, capacitar os professores e aumentar o número de aulas de educação física na semana podem reduzir os níveis insatisfatórios de AF dos jovens nesse contexto. Assim como, atividades focadas na auto-estima<sup>9</sup>, habilidades motoras, estereótipos de gênero e imagem corporal<sup>5</sup>.

Estudantes do turno noturno têm maior probabilidade ao NIAF escolar; assim como, os residentes da zona urbana, os de cor da pele branca, no ano de 2011, e os com baixo nível socioeconômico, em 2016. No entanto, a participação de estudantes brancos é mais prevalente na Educação Física escolar e os residentes de municípios rurais possuem menor adesão às aulas, que são justificadas por possíveis características estruturais que diferenciam localidades geográficas e econômicas<sup>24</sup>.

O NIAF no deslocamento envolve principalmente questões de distância<sup>30</sup>, acessibilidade<sup>7</sup>, localização<sup>18</sup> e segurança pública<sup>16</sup>. Nos últimos cinco anos, grande parte das pesquisas voltadas a esta temática centraram-se na associação ou influências dos ambientes naturais ou construídos, infra-estrutura<sup>7,19</sup>, densidade dos bairros e ao conceito sustentável de cidade propícia para a fluidez de caminhadas<sup>16,17</sup>. No referido estudo, o desfecho relativo à AF no Deslocamento apresentou alta prevalência de NIAF se comparado aos outros domínios. Em estudo de revisão sistemática, pesquisadores apontaram que o transporte ativo para a escola esteve associado com níveis

significativamente mais elevados de AF geral nos adolescentes em 81,6% dos artigos, o que denota a importância de incitar este domínio para as metas de políticas de saúde coletiva<sup>15</sup>.

O turno de estudo noturno apresentou associação significativa com o NIAF de deslocamento. Supõe-se que o não envolvimento destes estudantes ao transporte ativo deva-se a questões de segurança pública e precaução de exposição à violência, como abordado em alguns artigos<sup>6,18</sup>.

Os escolares que residem em zonas rurais são os que têm mais chances de serem inativos no deslocamento para a escola. Resultados condizentes com diferentes contextos<sup>6,19</sup>. Em linhas gerais, conforme descrito na literatura, os alunos de áreas urbanas moram mais próximos à escola, aproximadamente na distância de 1 milha ou 1,6 Km; relatam tempo suficiente para se deslocarem a pé ou de bicicleta, levando em média de 10 a 15 minutos em tráfego de ida ou volta, ou de 20 minutos, em diante, em tempo total de percurso. O aumento da distância é diretamente proporcional ao aumento de utilização de ônibus e outros veículos para deslocamento<sup>14,30</sup>. Além disso, o desenvolvimento urbano possibilita maior densidade populacional e conectividade de ruas, o que facilita o acesso a diferentes localidades<sup>7,16</sup>.

O nível educacional dos pais e a renda familiar são fatores que denotam uma configuração socioeconômica dos estudantes, apresentando associação significativa apenas com o NIAF no deslocamento nos dois inquéritos. Neste estudo averiguou-se apenas a escolaridade materna, pois foi constatado nas respostas do questionário que a grande parcela dos escolares participantes residia com a mãe ou com ambos os pais. Foi identificado que quanto maior o nível de instrução da mãe, maiores as chances dos estudantes ao NIAF no deslocamento. Resultados condizentes com adolescentes de contextos latinos<sup>14,25</sup>, nos quais mais de 90 e até 60 %, respectivamente, dos escolares de mães com baixo ou nenhum nível educacional eram mais prováveis de se envolverem em transporte ativo; já aqueles cujas mães possuem formação Superior possuíam altas prevalências de NIAF nesse contexto. Do mesmo modo ocorreu com a renda familiar, na qual, quanto maior esta, mais prováveis os estudantes são ao NIAF de Deslocamento no referido estudo. Isto condiz com os resultados advindos da Inglaterra Central<sup>6</sup> e México<sup>14</sup>, em que mais de 70% dos jovens com baixos níveis socioeconômicos iam a pé ou de bicicleta para a escola.

Nesse sentido, as análises acima indicam que os adolescentes cujas mães possuem nível superior de



ensino e que possuem renda familiar acima de 2 salários mínimos têm maiores condições financeiras para aquisição de veículos particulares e os utiliza como forma de precaução com questões de segurança de tráfego e criminalidade<sup>6,14,24</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações que serão destacadas, a seguir: O estudo transversal não possibilita análises de causalidade; Apesar das recomendações internacionais do questionário utilizado no estudo, a mensuração dos NIAF pode fornecer viés.

Os destaques deste estudo podem despertar novas aplicabilidades de programas de promoção de AF em diferentes domínios, respeitando as especificidades de cada população, incitando um estilo de vida ativo dos escolares, principalmente com o foco em subgrupos específicos, em especial nos adolescentes do sexo feminino. Tais intervenções podem advir de programas sociais, da escola e da família na tentativa de redução do NIAF longo do tempo.

## CONCLUSÃO

A prevalência de NIAF nos domínios do lazer e deslocamento entre 2011 e 2016 permaneceu elevada. Quando a análise foi estratificada para sexo, foi percebido que os adolescentes do sexo feminino apresentaram maiores chances do NIAF no Lazer e na Escola. Faz-se necessário políticas públicas focadas no aumento da AF em diferentes domínios e em subgrupos específicos, em especial, na população feminina devido a maior vulnerabilidade.

## REFERÊNCIAS

1. Abildsnes E, Rohde G, Berntsen S, Stea TH. Fun, influence and competence – a mixed methods study of prerequisites for high school students' participation in physical education. *BMC Public Health*, 2017, 17:241.
2. Bengoechea EG; Juan, FR; Bush, PL. Delving Into the Social Ecology of Leisure-Time Physical Activity Among Adolescents From South Eastern Spain. *Journal of Physical Activity and Health*. 2013, 10, 1136-1144.
3. Bezerra J, Lopes AS, Duca GFD, Barbosa Filho VC, Barros MVG. Leisure-time physical activity and associated factors among adolescents of Pernambuco, Brazil: From 2006 to 2011. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 2016, 18(1):114-126 115.
4. Coledam DHC, Ferraiol PF, Pires Júnior R, Ribeiro EAG, Ferreira MAC, Oliveira AR de. Agreement between two cutoff points for physical activity and associated factors in Young individuals. *Rev Paul Pediatr*. 2014, 32(3):215-222.
5. Coledam DHC, Ferraiol PF, Pires Júnior R, Santos JW dos, Oliveira AR de. Prática esportiva e participação nas aulas de educação física: fatores associados em estudantes de Londrina, Paraná, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2014, 30(3):533-545.
6. Collins P, Al-Nakeeb Y, Lyons M. Tracking the Commute Home From School Utilizing GPS and Heart Rate Monitoring: Establishing the Contribution to Free-Living Physical Activity. *Journal of Physical Activity and Health*. 2015, 12, 155-162.
7. Daumann F, Heinze R, Rommelt B, Wunderlich A. An Active City Approach for Urban Development. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2014, 92(2).
8. Demarest S, Oyen HV, Roskam A-J, Cox B, Regidor E, Mackenbach, JP, et al. Educational inequalities in leisure-time physical activity in 15 European countries. *European Journal of Public Health*. 2013, 24:2, 199-204.
9. Estévez M, Muros JJ, Torres B, Pradas F, Zurita F, Cepero M. Influência de la composición corporal y la aceptación por las clases de educación física sobre la autoestima de niños de 14-16 años de Alicante, España. *Nutrición Hospitalaria*. 2015; 31(4):1519-1524.
10. Francisco PMSB, Donalizio MR, Barros MBA, Cesar CLG, Carandina L, Goldbaum M. Conventional in literature, Association measures in cross sectional studies with complex sampling: odds ratio and prevalence ratio. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(3): 347-355.
11. Gonzalo-Almorox E, Urbanos-Garrido M. Decomposing socio-economic inequalities in leisure-time physical inactivity: the case of Spanish children. *Journal for Equity in Health*, 2016, 15:106.
12. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012. 380:247-257.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa sobre dados demográficos do Estado de Sergipe. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> acesso: 04/12/2010.
14. Jáuregui A, Medina C, Salvo D, Barquera S, Rivera-Dommarco JA. Active Commuting to School in Mexican Adolescents: Evidence From the Mexican National Nutrition and Health Survey. *Journal of Physical activity and Health*. 2015, 12, 1088-1095.

15. Larouche R, Saunders TJ, Faulkner GEJ, Colley R, Tremblay M. Associations Between Active School Transport and Physical Activity, Body Composition, and Cardiovascular Fitness: A Systematic Review of 68 Studies. *Journal of Physical Activity and Health*. 2014, 11, 206-227.
16. Meester FD, Dyck DV, Bourdeaudhuij ID, Deforche B, Cardon G. Does the perception of neighborhood built environmental attributes influence active transport in adolescents? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2013, 10:38.
17. Molina-Garcia J, Queralta A, Castillo I, Sallis JF. Changes in Physical activity Domains During the Transition Out of High School: Psychosocial and Environmental Correlates. *Journal of Physical Activity and Health*, 2015, 12, 1414-1420.
18. Mora-Gonzalez J, Rodriguez-López C, Cadenas-Sanches C, Herrador-Colmenero M, Esteban-Cornejo I, Huertas-Delgado FJ, et al. Active commuting to school was inversely associated with academic achievement in primary but not secondary school students. *Acta Paediatrica*. 2017, 106(2):334-340.
19. Oyeyemi AL, Ishaku CM, Deforche B, Oyeyemi AY, Bourdeaudhuij I de, Dyck DV. Perception of built environmental factors and physical activity among adolescents in Nigeria. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2014, 11:56.
20. Palakshappa D, Virudachalam S, Oreskovic NM, Goodman E. Adolescent Physical Education Class Participation as a Predictor for Adult Physical Activity. *Childhood Obesity*. 2015, 11(5).
21. Pesquisa Nacional de Saúde Escolar. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, 2015.
22. Pilkerton C, Bias TK. Evaluation of West Virginia's Healthy Lifestyles Act Physical Education Component Using the YRBSS. *Journal of Physical Activity and Health*, 2015, 12, 655-658.
23. Rauner A, Jekauc D, Mess F, Schmidt S, Woll A. Tracking physical activity in different settings from late childhood to early adulthood in Germany: the Mo longitudinal study. *BMC Public Health*, 2015, 15:391.
24. Rezende LFM de, Azeredo CM, Canella DS, Claro RM, Castro IRR, Levy RB, et al. Sociodemographic and behavioral factors associated with physical activity in Brazilian adolescents. *BMC Public Health*, 2014, 14:485.
25. Rezende LFM de, Azeredo CM, Silva KS, Claro RM, França-Júnior I, Peres MFT, et al. The Role of School Environment in Physical Activity among Brazilian Adolescents. *PLoS ONE*. 2015, 10 (6): e0131342.
26. Royen KV, Verstraeten R, Andrade S, Ochoa-Avilés A, Donoso S, Maes L, et al. Factors Affecting Physical Activity in Ecuadorian Adolescents: A Focus Group Study. *Journal of Activity and Health*, 2015, 12, 340-348.
27. Silva ICM da, Hino AA, Lopes A, Ekelund U, Brage S, Gonçalves H, et al. Built environment and physical activity: domain and activity specific associations among Brazilian adolescents. *BMC Public Health*. 2017, 17:616.
28. Telama R, Yang X, Leskinen E, Kankaanpää A, Hirvensalo M, Tammelin T, et al. Tracking of physical activity from early childhood through youth into adulthood. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46:955-962.
29. World Health Organization - WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva; 2010.
30. Yang X, Telama R, Hirvensalo M, Tammelin T, Viikari JSA, Raitakari OT. Active commuting from youth to adulthood and as a predictor of physical activity in early midlife: The Young Finns Study. *Preventive Medicine*. 2014, 59, 5-11.

## Artigo Original

# CONCEPÇÕES SOBRE AUTOMEDICAÇÃO ENTRE PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM

## CONCEPTS ABOUT SELF-MEDICATION AMONG NURSING PROFESSIONALS

Jackelly Machado<sup>1</sup>, Claudinei Mesquita da Silva<sup>1</sup>, Leyde Daiane de Peder<sup>1</sup>

1. Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel – PR, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** a automedicação é uma prática habitual realizada pela população e por alguns profissionais da saúde, como os de enfermagem, os quais possuem conhecimento e acesso facilitados aos medicamentos. **Objetivos:** determinar a prevalência de automedicação em profissionais de enfermagem, bem como, avaliar o perfil epidemiológico destes profissionais e os fatores associados à automedicação entre os mesmos. **Métodos:** estudo transversal, de caráter descritivo e quantitativo realizado por meio da aplicação de questionários pré-determinados para profissionais da enfermagem atuantes em estabelecimentos público e privado. **Resultados:** observou-se que 36% dos Técnicos de Enfermagem e 30% dos Enfermeiros utilizam a prática da automedicação, sendo que o analgésico foi a classe medicamentosa mais utilizada (58,72%) para combater sinais e sintomas decorrentes da carga de trabalho excessiva. 50% dos entrevistados atribuem a prática de automedicação à falta de tempo da ir a uma consulta. **Conclusão:** a automedicação entre profissionais da enfermagem é bastante elevada devido à sua experiência profissional e a prática diária em estabelecimentos de saúde.

**Palavras-chave:** enfermeiros; jornada de trabalho; automedicação.

### ABSTRACT

**Introduction:** self-medication is a common practice performed by the population and by some health professionals, such as nurses, who have easy knowledge and access to medicines. **Objectives:** to determine the prevalence of self-medication in nursing professionals, as well as to evaluate the epidemiological profile of these professionals and the factors associated with self-medication. **Methods:** cross-sectional, descriptive, and quantitative study carried out through the application of predetermined questionnaires for nursing professionals working in public and private sites. **Results:** it was observed that 36% of Nursing Technicians and 30% of Nurses do self-medication, and the analgesic was the most used medication class (58.72%) to combat signs and symptoms resulting from excessive workload. 50% of respondents attribute the practice of self-medication to the lack of time to go to a medical appointment. **Conclusion:** self-medication among nursing professionals is quite high due to their professional experience and daily practice in health facilities.

**Keywords:** nurse; work hours; self-medication

**Contato:** Leyde Daiane de Peder, e-mail: [leydepeder@yahoo.com.br](mailto:leydepeder@yahoo.com.br)

Enviado:	Jan/2020
Revisado:	Abr/2020
Aceito:	Mai/2020

### INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação é a seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças sem o aconselhamento de um profissional de saúde qualificado para determinada função, compreendendo uma etapa do autocuidado<sup>(1)</sup>. Vários fatores podem favorecer o uso de medicamentos sem prescrição, dentre elas: experiência com o sintoma ou doença, venda indiscriminada de medicamentos, fácil acesso aos profissionais que atuam na área da saúde, crença, recursos financeiros limitados, indisponibilidade de tempo para buscar auxílio, entre outros<sup>(2)</sup>. A propaganda sobre medicamentos é um dos fatores que transmitem uma visão inofensiva do produto para o

público leigo, o que mascara os riscos que podem ocasionar à saúde, se não utilizados adequadamente<sup>(3)</sup>.

A automedicação racional pode trazer economia nos recursos em casos de tratamento para as enfermidades menores, bem como reduzir ausências no trabalho devido aos pequenos sintomas. Embora os medicamentos sejam importantes no tratamento das doenças, sendo responsáveis pela melhora da qualidade de vida da população, seu uso indiscriminado pode acarretar riscos à saúde<sup>(4)</sup>.

A utilização inadequada de medicamentos pode acarretar diversas consequências danosas ao indivíduo como: diagnóstico incorreto devido ao mascaramento dos sintomas, escolha do

medicamento com dosagem inadequada sendo este utilizado a curto ou longo prazo, o que possibilita a ocorrência de efeitos indesejáveis, intoxicações, reações alérgicas, etc <sup>(5)</sup>.

Os trabalhadores da enfermagem, em sua prática diária, manuseiam vários medicamentos, o que favorece para a auto prescrição e automedicação. Sua jornada de trabalho é complexa e enfrentam dificuldades em relação à condução da vida, sendo este um tema que deveria ser abordado nas instituições de ensino e nos estabelecimentos de saúde como estratégia para melhoria de vida profissional <sup>(3)</sup>. Tem sido relatado entre esses trabalhadores diversos sintomas de dores em membros inferiores, estresse, mudança de humor, varizes, transtorno do sono, dores nas costas e dores de cabeça, relacionados ao estresse laboral por lidarem constantemente com o sofrimento humano e sendo desgastante sua jornada de trabalho <sup>(6)</sup>. No entanto, verifica-se que, nem sempre, a automedicação está relacionada direta ou exclusivamente à presença de patologias, mas sim devido ao fácil acesso, o que levaria ao consumo desnecessário de medicamentos <sup>(1)</sup>.

Estudo realizado com 160 Enfermeiros que atuam na rede hospitalar, em Rio Branco - Acre, mostrou que 68,3% consideram que seu trabalho oferece risco à saúde e já se automedicaram com analgésicos <sup>(7)</sup>. Outra investigação sobre a prevalência de automedicação entre trabalhadores da enfermagem que abrangeu 1509 pessoas, mostrou que 24,2% desses já se automedicaram, sendo que para 43,4% o analgésico foi o medicamento mais utilizado <sup>(8)</sup>.

O consumo de medicamentos aumenta, dependendo da jornada de trabalho do profissional, ou seja, o indivíduo que possui dupla ou tripla jornada apresenta uma maior prevalência de automedicação, provavelmente devido ao desgaste emocional e mental pelo esforço e dedicação ao paciente <sup>(3)</sup>. Diante do exposto, o presente trabalho tem por objetivo contribuir com a pesquisa na área da automedicação entre profissionais da enfermagem, determinando a prevalência desta prática, os medicamentos mais utilizados entre Técnicos de Enfermagem e Enfermeiros, a frequência de seu uso e os riscos que estes sofrem ao se automedicar.

## METODOLOGIA

Pesquisa de corte transversal, de caráter descritivo e quantitativo, realizada por meio da aplicação de questionários pré-definidos para profissionais da enfermagem (Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem) atuantes em um estabelecimento público e em um estabelecimento privado, durante o

mês de julho de 2019. O trabalho foi realizado em Nova Aurora – Paraná (PR) que está localizado na região oeste do estado. Segundo informações do IBGE, no ano de 2019, a estimativa populacional deste município era de 10472 pessoas <sup>(9)</sup>. Possui 30 estabelecimentos de saúde, dentre eles, hospital, Unidade Básica de Saúde (UBS), clínicas de fisioterapia, farmácias, clínicas odontológicas, laboratórios de análises clínicas e postos de coleta laboratorial. Os estabelecimentos escolhidos para a realização da pesquisa foram o hospital privado e a UBS.

A prefeitura municipal possui 475 servidores efetivos, sendo 67 servidores da área da saúde.

O hospital privado do município possui 30 funcionários efetivos dentre eles, cozinheiras, técnicos de enfermagem, enfermeiros, farmacêutica, técnica de farmácia, recepcionistas, médicos, camareiras, indivíduos responsáveis pelos serviços gerais e pelo serviço administrativo. O atendimento é realizado durante as 24 horas do dia, atende sob regime particular, convênios e público – SUS. Possui 50 leitos, pronto-socorro e centro-cirúrgico com realização de 270 cirurgias mensais em adultos e crianças.

Para o presente estudo, foram considerados técnicos de enfermagem e enfermeiros atuantes em cada estabelecimento de saúde, totalizando 20 profissionais da enfermagem do hospital privado (11 enfermeiros e 9 técnicos de enfermagem) e 30 profissionais da Unidade Básica de Saúde (9 enfermeiros e 21 técnicos de enfermagem).

As informações foram coletadas em forma de questionário pré-elaborado, onde cada profissional respondeu individualmente conforme orientações repassadas pelos pesquisadores antes do preenchimento. As seguintes variáveis de interesse foram coletadas: iniciais do nome, idade, sexo, estado civil, jornada de trabalho, frequência da automedicação, medicamentos utilizados, comparação entre os profissionais quanto à prescrição de medicamentos e automedicação, a prática de se automedicar no horário de trabalho, qual fator o levou a se automedicar e principais sintomas para realizar tal prática.

Os dados coletados foram tabulados no software *Microsoft Office Excel*® 2019 e para a análise de dados e estudo sobre a associação entre as variáveis, foi adotado o teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) ao nível de significância de 95%.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, parecer número 3.435.056 de 3 de julho de 2019 (CAAE: 15762919.8.0000.5219). De acordo com os princípios éticos em pesquisa com seres

humanos, foram tomadas precauções para que a confidencialidade e a privacidade dos sujeitos envolvidos no estudo fossem preservadas. Todos os participantes concordaram em participar e assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A automedicação é uma prática comum entre vários profissionais da área da saúde, mas o principal foco neste estudo foram os profissionais de enfermagem (enfermeiros e técnicos de enfermagem), os quais possuem conhecimentos farmacológicos importantes e manuseiam diariamente diversos medicamentos.

No presente estudo, observou-se que os profissionais atuantes são em sua maioria do sexo feminino, o que correspondeu a 93% no estabelecimento público (28 pessoas) e 80% no estabelecimento privado (16 pessoas), como definido na Tabela 1, e isso foi confirmado pelo teste estatístico ( $p=0,013$ ). Isso coincide com resultados de outros estudos<sup>(3)</sup>. Esses resultados demonstram intensa feminização, similar àquela que ocorre em todo âmbito da saúde e essa tendência é marcada em algumas das profissões como enfermagem e enfermagem obstétrica. Segundo o Conselho Federal de Enfermagem (2015), a equipe de enfermagem é predominante feminina, porém registra-se a presença de 15% dos homens<sup>(10)</sup>.

Em relação à idade, verificou-se que a maioria dos participantes possuía entre 31 e 40 anos, o que correspondeu a 46% da população de estudo. Além disso, 24% pertenciam a faixa mais jovem, isto é, tinham entre 20 a 30 anos, enquanto que 30% possuía 41 anos ou mais. Estes dados são semelhantes aos descritos no estudo de Carrilho et al (2013)<sup>(11)</sup>, que demonstraram que entre 1194 profissionais da saúde (enfermeiros e auxiliares de enfermagem) de um Hospital Universitário que responderam a questionários aplicados, 66,7% possuíam idade entre 31 a 50 anos, 15% possuíam entre 20 a 30 anos e 18,5%, apresentavam mais de 50 anos. No estabelecimento público, a maioria estatisticamente significativa possuía idade entre 31 e 40 anos ( $p=0,005$ ). A maioria dos profissionais do serviço público eram casados quando comparados ao serviço privado. Já no serviço privado, quando comparado ao público uma parcela importante da população era divorciado ( $p<0,001$ ).

Quanto à categoria profissional, verificou-se que para o setor público um número estatisticamente significativo maior de técnicos de enfermagem (70%), já no setor privado, verificou-se um maior número de enfermeiros (55%) ( $p<0,001$ ). Com relação ao período

de trabalho, foi verificado que os profissionais que trabalham 40 horas semanais são em maior quantidade (50%) para o estabelecimento público, enquanto no estabelecimento privado, tanto os profissionais que trabalham 40 horas semanais e os que realizam plantão diurno 12/36 horas apresentaram-se em mesma quantidade, isto é, 7 indivíduos, o que correspondeu a 35%; no entanto, essas diferenças não foram significativas ( $p=0,071$ ).

Tabela 1. Características gerais dos profissionais (enfermeiros e técnicos de enfermagem) atuantes nos estabelecimentos em estudo, Nova Aurora – PR

Características	Público n (%)	Privado n (%)	Valor p
Sexo			
Feminino	28 (93)	16 (80)	0,013
Masculino	2 (7)	4 (20)	
Idade (anos)			
≤ 20	2 (7)	0 (0)	0,005
21-30	6 (20)	4 (20)	
31-40	15 (50)	8 (40)	
≥ 41	7 (23)	8 (40)	
Situação conjugal			
Casado	21 (70)	11 (55)	<0,001
Solteiro	9 (30)	5 (25)	
Divorciado	0 (0)	4 (20)	
Categoria profissional			
Enfermeiro	9 (30)	11 (55)	<0,001
Técnico	21 (70)	9 (45)	
Horário de trabalho			
Plantão diurno 12/36 h	6 (20)	7 (35)	0,071
Plantão noturno 12/36h	5 (17)	3 (15)	
Plantão diurno 6 h	4 (13)	3 (15)	
Plantão noturno 6 h	0 (0)	0 (0)	
Plantão 40 h/semanais	15 (50)	7 (35)	

Estes resultados são semelhantes ao estudo de Muniz et al (2005)<sup>(7)</sup>, os quais encontraram que a jornada de trabalho de 160 profissionais da enfermagem da rede hospitalar de Rio Branco - Acre foi na faixa de 30 a 40 horas semanais (44%). Apesar da luta da categoria para diminuição da carga horária de trabalho, para que se torne menos agressiva, ainda, a maioria dos profissionais continua exercendo carga horária de 40 horas semanais.

Quando questionados sobre o uso de medicamentos, os profissionais apresentaram respostas diferentes e estas estão compiladas em Figura 1. Verificou-se que a prática de automedicação é maior, isto é, 75% em enfermeiros quando comparados aos técnicos de enfermagem (60%). Verificou-se também que tanto enfermeiros quanto técnicos de enfermagem costumam realizar a prática

de automedicação mais comumente do que utilizar a prescrição médica. ( $p=0,034$ ). Essa proporção foi superior àquela identificada em um estudo de Tomasi et al (2007) entre enfermeiros da rede básica de Pelotas – Rio Grande do Sul, o qual demonstrou 32,4% de automedicação entre os mesmos <sup>(12)</sup>.

Estudos associados à automedicação defendem que o conhecimento está ligado à formação acadêmica, ou seja, quanto maior o grau de estudo, maior é a prática de se automedicar pelo conhecimento sobre os fármacos. Observou-se que tal prática está presente na rotina dos profissionais da enfermagem, podendo comprometer a saúde e possibilitar o agravamento de problemas, além do mascaramento da doença. A automedicação é considerada parte da cultura da sociedade, o conhecimento acumulado possibilita a autoconfiança e segurança à prática <sup>(13)</sup>.

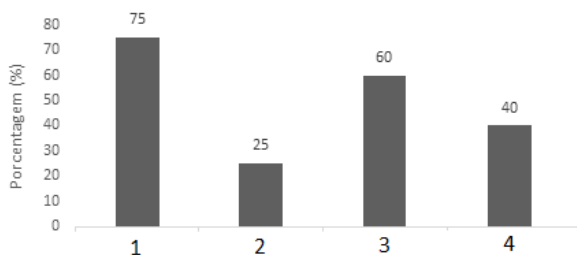


Figura 1. Uso de medicamentos por prescrição médica e automedicação entre: 1 - Enfermeiros / Automedicação, 2 - Enfermeiros / Prescrição, 3 - Técnicos / Automedicação, 4 - Técnicos / Prescrição, Nova Aurora – PR. Valor de  $p = 0,034$

Dentre os profissionais de saúde que praticam automedicação, 66% mencionaram adquirir medicamentos sem receita médica e se automedicar durante o horário de trabalho. Observou-se que o analgésico foi a classe medicamentosa mais utilizada, correspondendo a 58,72% dos casos (37), sendo a dipirona a mais consumida, 34,92% (22) dos casos; seguido dos anti-inflamatórios não esteroidais, em 31,74% (20) dos casos, conforme definido na Tabela 2.

Estudo realizado por Barros (2009) <sup>(8)</sup> identificou os analgésicos como os mais utilizados (43,4%) e para Pissara (2007) as categorias mais consumidas pelos profissionais da enfermagem foram analgésicos (20,7%) e anti-inflamatórios (17,5%) <sup>(14)</sup>. Estudo de Muniz (2005) relata que o analgésico é a classe mais utilizada (53,6%) e ressalta que essa prática acontece pela falta de serviço de atenção à saúde do servidor em unidades de trabalho <sup>(7)</sup>. Diante destes dados, não devemos desconsiderar que o autocuidado pode ocasionar consequências sérias à saúde como riscos de interações medicamentosas e ocorrência de

retardo do diagnóstico pelo mascaramento dos sintomas e reações adversas. Em seu dia a dia esses profissionais são expostos ao estresse, jornada de trabalho de longa duração, desordem física e psíquica; sendo, deste modo, o que classifica os mesmos como grupo de risco devido aos fatores mencionados <sup>(15)</sup>.

Tabela 2. Frequência dos fármacos consumidos por automedicação entre os trabalhadores de enfermagem, Nova Aurora - PR

Medicamentos	Absoluto (relativo)	Valor p
Dipirona	22 (34,9)	0,001
Paracetamol	15 (23,8)	
Ibuprofeno	13 (20,6)	
Nimesulida	7 (11,1)	
Omeprazol	5 (7,9)	
Buscopan	1 (1,6)	

O uso excessivo de analgésicos pode resultar em más condições de trabalho, levando a fadiga e a uso de medicamentos pelo alto distúrbio musculoesquelético já descrito entre trabalhadores da enfermagem <sup>(8)</sup>.

Segundo Pissara (2007), as categorias profissionais com maior índice de automedicação foram os enfermeiros e dentistas (32%). A enfermagem tem sido alvo de estudo pelo estresse impactante no trabalho, apresentando maiores riscos de automedicação <sup>(14)</sup>. Essa profissão expõe seus trabalhadores a vários problemas. O número ineficaz de funcionários no setor pode ser um dos desencadeadores de problemas, sendo que os afazeres são maiores se o número de trabalhadores é menor <sup>(16)</sup>.

Outros fatores que precedem a automedicação são relatos de pequenas gravidades como dor de cabeça, em 36% (21) dos casos no setor público e 45% (14) dos casos para o setor privado, seguida de dor muscular em 21% (12) dos casos no setor público e 23% (7) dos casos para o setor privado, conforme citado na Tabela 3. Os estudos de Muniz (2005), Barros (2009) e Pissara (2017) mostram que os medicamentos mais utilizados em suas pesquisas foram aqueles para dores de cabeça, dores musculares, cansaço/estresse, como sendo os mais representativos <sup>(7,8,14)</sup>.

Em relação à jornada de trabalho, o estudo demonstra que os profissionais da enfermagem possuem dupla jornada de trabalho ou realizam atividades domésticas e cuidam dos filhos, ou seja, 8 (27%) do setor público possui dois empregos e 7 (35%) do setor privado, além disso, 16 (53%) do setor público e 11 (55%) no setor privado realizam atividades domésticas após jornada de trabalho. Quando comparado com o estudo de Barros (2008), realizado em um Hospital Universitário de Ribeirão Preto - São

Paulo, 65% dos profissionais dedicaram mais de 50 horas semanais a atividades profissionais e domésticas, o que pode levar a fadiga e estresse sendo um precursor da utilização de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) <sup>(17)</sup>.

Os principais motivos que levaram os profissionais a se automedicar estão descritos na Tabela 3. De acordo com os relatos, para 38% dos profissionais, a prática do dia a dia foi o principal motivo e para 50% a falta de tempo para ir a uma consulta. Estudo de Oliveira (2013) sobre motivos e valores que levam o profissional a se automedicar demonstra que 23,5% realizam a automedicação devido à prática do dia a dia seja no âmbito hospitalar ou aquisição direta na farmácia e 17,6% corresponde a falta de tempo para procurar a profissional adequado e destacam que trabalhar na enfermagem influencia a automedicação <sup>(18)</sup>.

Tabela 3. Características que podem estar relacionadas à automedicação entre profissionais da enfermagem de estabelecimentos de saúde, Nova Aurora – PR

Características	Público n (%)	Privado n (%)
<b>Dupla Jornada</b>		
Sim. Possuo dois empregos	8 (27)	7 (35) *
Não. Mas realizo AD	16 (53)	11 (55)
Sim. E realizo AD	6 (20)	2 (10)
<b>Fator para a automedicação</b>		
Prática do dia-a-dia	9 (30)	10 (50) *
Tempo para ir na consulta	17 (57)	8 (40)
Não respondeu	4 (13)	2 (10)
<b>Automedicação no trabalho</b>		
Sim, várias vezes	6 (20)	7 (35) *
Sim, às vezes	13(43)	8 (40)
Não respondeu	11(37)	5 (25)
<b>Sintomas da automedicação</b>		
Dor de cabeça	21 (36)	14 (45) *
Dor muscular	12 (21)	7 (23)
Dores nas costas	7 (12)	6 (19)
Febre	3 (5)	0 (0)
Gripe/resfriado	8 (14)	1 (3)
Dor de garganta	7 (12)	3 (10)

AD – atividades diárias; \* Diferença estatística,  $p < 0,05$ .

Segundo Ribeiro et al (2018), mesmo diante das circunstâncias como falta de tempo, ainda existem diversos indivíduos que encontram dificuldade de acesso à saúde e muitos desses profissionais preferem acreditar em seu conhecimento obtido durante a graduação e sua influência de se automedicar, sendo que procuram soluções imediatas para alívio de sintomas de dores, sem prejudicar o ritmo da jornada de trabalho <sup>(16)</sup>.

O presente estudo possui algumas limitações, como foi utilizado para o estudo apenas um estabelecimento público e um privado, os achados podem não ser representativos da realidade deste tipo de estabelecimentos em outros municípios. Além disso, o número de profissionais que participaram da pesquisa não foi grande, o que também pode ter levado ao um viés nos resultados obtidos. Contudo, consideramos que o trabalho seja de grande importância, visto que a prática da automedicação foi constatada e pode ser perigosa mesmo em profissionais que detenham o conhecimento sobre os medicamentos.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a automedicação é uma prática comum entre profissionais de enfermagem, sendo realizado por um número significativamente maior de enfermeiros quando comparados aos técnicos de enfermagem. Acredita-se que essa prática seja muito comum, principalmente devido ao fácil acesso aos medicamentos. Verificou-se também que a classe medicamentosa mais utilizada foi a dos analgésicos, sendo a Dipirona a utilizada por um número estatisticamente maior de pessoas. Embora a utilização de medicamentos sem prescrição possa parecer inofensivo, é necessária muita cautela, pois pode levar a intoxicações e interações com outros medicamentos, além de mascarar doenças que necessitam de diagnóstico e tratamento específico.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. The role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1998. Acesso em 13/03/2020. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>.
2. Gama ASM, Secoli SR. Automedicação em estudantes da enfermagem do estado do Amazonas-Brasil. Rev Gaúcha Enferm. 2017;38(1):e65111.
3. Furtado CF. A informação é o melhor remédio: riscos da automedicação – Universidade Federal do Paraná – Colombo-2013.
4. Schweim H, Ullmann M. Media influence on risk competence in self-medication and self-treatment. Ger Med Sci..13:1-14; 2015.

5. Matos FI, Pena DAC, Parreira MP, Santos CT, Vital CW. Prevalência, perfil e fatores associados à automedicação em adolescentes e servidores de uma escola pública profissionalizante. *Cad. Saúde Colet*; 26(1): 76-83; 2018.
6. Galvan MT, Dal Pai D, Echevarria-Guanilo ME. Automedicação entre profissionais da saúde. *Revista mineira de enfermagem. Rev Min Enferm.* 20: e959; 2016.
7. Muniz PT, Maia LMA, Lima MP, Lopes CM, Miranda G. Adoecimento dos Enfermeiros da Rede Hospitalar do Rio Branco-ACRE-Brasil. *Online Brazilian Journal of Nursing.* 4(1): 32-41; 2005.
8. Barros ALR, Griep RH, Rotemberg L. Automedicação entre os trabalhadores de enfermagem de hospitais públicos. *Rev Latino Am Enfermagem.* 17(6); 2009.
9. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2019). Brasil. Panorama. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>. Acesso em 28 de novembro 2019.
10. Conselho Federal de Enfermagem COFEM. Pesquisa inédita traça perfil da enfermagem 06/05/2015. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/pesquisa-inedita-traca-perfil-da-enfermagem\\_31258.html](http://www.cofen.gov.br/pesquisa-inedita-traca-perfil-da-enfermagem_31258.html). Acessado em: 27 setembro 2019.
11. Carrilo C, Solano CM, Martinez EM, Gomes CJ. Influencia del género y edad: satisfacción laboral de profesionales sanitários Rev. Latino Am Enfermagem 21(6); 2013.
12. Tomasi E, Sant'Anna CG, Oppelt AM, Petrini RM, Pereira IV, Sassi BT. Condições de trabalho e automedicação em profissionais da rede básica de saúde da zona urbana de Pelotas, RS. *Rev Brasil. Epidemiologia.* 10 (1):66-74; 2007.
13. Santos SRB. Sentidos da automedicação para enfermeiras de hospital público de Niterói, Rio de Janeiro. *99F: 22ed -610-.73*; 2011.
14. Pissara I, Gallardo E, Rosado T. Prevalência da automedicação em profissionais da saúde. *Revista de ciências da saúde da ESSCVP.* 2017: 9.
15. Baggio MA, Formaggio FM. Automedicação: Desvelando o descuidado de si dos profissionais de enfermagem – *Rev. Enf. UERJ.* 17(2):224-8; 2009..
16. Ribeiro LS, Oliveira CB, Spolidoro FV. Automedicação entre estudantes e profissionais da enfermagem. *Revista enfermagem em evidência.* 2(1): 15-27; 2018.
17. Barros ARR. Automedicação entre os trabalhadores de enfermagem de hospitais públicos no Rio de Janeiro – Universidade do Rio de Janeiro, 2008.
18. Oliveira AFC. Estratégia de comunicação sobre automedicação em trabalhadores da enfermagem em terapia intensiva oncológica. Universidade federal Fluminense. 2013



## Artigo Original

# PERFIL PROFISSIONAL DE EGRESSOS DO CURSO DE FISIOTERAPIA DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO DO ESTADO DO PARÁ

## PROFESSIONAL PROFILE OF EGRESSES FROM THE PHYSIOTHERAPY COURSE OF AN EDUCATION INSTITUTION IN THE STATE OF PARÁ

Wiviane Maria Torres de Matos Freitas

1. Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, PA – Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** conhecer o perfil profissional dos egressos de uma instituição de ensino do Estado do Pará. **Métodos:** a pesquisa foi realizada nos meses de novembro/dezembro de 2019, através do questionário disponibilizado para preenchimento virtual na ferramenta *Google Forms*, que era composto por perguntas abertas e fechadas, tais como gênero, ano de conclusão do curso, área de ocupação na fisioterapia, nível de satisfação profissional, entre outras. **Resultados:** os egressos se inseriram no mercado rapidamente, 75% adentraram na atividade em menos de um ano; 45% dos pesquisados, além de exercer a fisioterapia, continuam se capacitando em cursos de formação e pós-graduação; foi identificado que a maioria (25%) dos egressos atua na área da Fisioterapia em Traumatologia-ortopedia e registrou-se satisfação profissional em 64% das respostas. **Conclusões:** os egressos de fisioterapia da instituição estudada, adquiriram competências suficientes para se destacar no mercado de trabalho, bem como percebem a educação continuada como uma necessidade para permanência na atividade profissional, e apesar dos relatos de que a profissão ainda pode ser mais valorizada pela categoria, pela sociedade e no retorno financeiro, a satisfação com a profissão fomenta novos caminhos para a fisioterapia.

**Palavras-chave:** perfil profissional; fisioterapia; mercado de trabalho.

### ABSTRACT

**Objective:** to know the professional profile of graduates from an educational institution in the State of Pará. **Methods:** the survey was conducted in the months of November/December 2019, through the questionnaire made available for virtual filling in the *Google Forms*, which was composed of open and closed questions, such as gender, year of completion of the course, occupation area in physiotherapy, job satisfaction, among others. **Results:** graduates entered in the labor market quickly, 75% entered in less than a one year, 45% of those surveyed in addition to exercising physiotherapy continued to study in specialization and post-graduation courses, it was identified that the majority (25%) of the graduates works in the area of Physiotherapy in Traumatology-orthopedics and professional satisfaction was registered in 64% of the answers. **Conclusion:** physiotherapy graduates of the institution have acquired sufficient skills to excel in the labor market, as well as perceiving continuing education as a necessity to remain in the professional activity, and despite reports that the profession can still be valued more by the category, by the society, and in the financial return, satisfaction with the profession fosters new paths for physiotherapy.

**Keywords:** professional profile; physiotherapy; labor market.

Contato: Wiviane Maria Freitas, e-mail: [wivianematos@yahoo.com.br](mailto:wivianematos@yahoo.com.br)

Enviado:	Fev/2020
Revisado:	Mai/2020
Aceito:	Mai/2020

### INTRODUÇÃO

A história da fisioterapia é recente e definida como uma área jovem no contexto da saúde<sup>1</sup>. A profissão completou 50 anos de existência, em 13 de outubro de 2019, e indiscutivelmente vem evoluindo ascendentemente por meio de lutas da categoria e com as mudanças do ensino acadêmico.

As Diretrizes Curriculares Nacionais (DCNs), para a Graduação em Fisioterapia, preveem competências e habilidades para o perfil profissional generalista, humanista, crítico e reflexivo<sup>2</sup>, entretanto o processo educacional no Brasil enfatiza modelos

tradicionais de ensino, onde o alunado é considerado passivo no processo, enquanto que o professor detém maior fonte de conhecimentos. Mas atualmente a literatura e o mercado de trabalho apontam a necessidade de mudanças deste paradigma, através de um método educacional inovador, com o protagonismo do estudante<sup>3</sup>.

Somente a partir desta transição, o futuro profissional desenvolverá, de maneira efetiva, as competências pessoais e profissionais para se inserir e permanecer no mercado de trabalho. Uma vez que as competências transformam o ensino, profundamente,

pois o processo de ensino-aprendizagem pautado em competências valoriza o protagonismo do aluno e proporciona uma aprendizagem significativa, instrumentalizando o aluno para agir com autonomia diante das diferentes realidades do mercado profissional<sup>4,5</sup>.

Embora a percepção dos egressos, diante do processo ensino-aprendizagem, seja um fator obrigatório ao processo de avaliação institucional, poucas informações são encontradas na literatura e acompanhar os resultados deste processo educacional inovador poderá subsidiar as readequações do currículo frente as novas realidades sociais e diferentes exigências do mercado profissional regional e nacional<sup>6</sup>.

A região Norte detém o menor número de fisioterapeutas do país, especialmente em estados como o Pará, Acre, Roraima, Amazonas e Amapá<sup>7</sup>, logo, infere-se que o mercado regional está favorável e que as competências ligadas ao perfil do egresso se tornam um diferencial para adentrar e se estabilizar na atividade profissional.

Diante do exposto, buscou-se com esta pesquisa identificar o perfil profissional dos egressos do curso de fisioterapia de uma instituição de ensino do Estado do Pará, que possibilitará contribuir para a contínua atualização dos currículos de graduação em fisioterapia frente as novas premissas do mercado profissional.

## MÉTODOS

O estudo é do tipo descritivo observacional, de caráter transversal, do tipo quanti-qualitativo. A escolha dos participantes ocorreu por conveniência, a partir da base de dados disponível na coordenação de curso, de concluintes, entre os anos de 2008 a junho de 2019.

A pesquisa seguiu três etapas: a primeira correspondeu ao levantamento e catalogação dos contatos disponíveis na base de dados da coordenação, porém muitos contatos não estavam atualizados e/ou disponíveis, foram catalogados 190 contatos de egressos. A segunda fase se deu através de convite do pesquisador para os egressos, para participação na pesquisa, via aplicativo de mensagens. Juntamente à mensagem, foi enviado o *link* de acesso ao questionário da pesquisa, o período estabelecido para o preenchimento abrangeu os meses de novembro e dezembro de 2019.

A terceira e última fase consistia na coleta de respostas, vale esclarecer que na primeira seção do formulário encontrava-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), informando ao egresso sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa.

Após o consentimento voluntário, seguia para a seção de perguntas abertas e fechadas atreladas ao perfil do egresso, tais itens foram embasados no projeto institucional de acompanhamento dos egressos da instituição pesquisada e nas DCNs.

O instrumento foi respondido através da ferramenta *Google Forms*, contou com perguntas sobre o sexo do participante, ano de conclusão do curso, estado de residência e em quanto tempo ingressou no mercado de trabalho.

Perguntas específicas da atuação profissional: ocupação atual, se é no curso concluído ou em outro seguimento - no caso da ocupação atual ser na fisioterapia - o pesquisado deveria assinalar em qual área de especialidade está atuando (cardiorrespiratória, osteopatia, dermatofuncional, etc.); tipo de trabalho desenvolvido, com possibilidades de resposta "formal" no setor privado ou público, "informal" ou "não estou trabalhando"; nível de satisfação profissional - com possibilidades de resposta em escala linear de muito insatisfeito até muito satisfeito.

As perguntas abertas, discursivas, foram "quais dificuldades são percebidas para a inserção e permanência no mercado de trabalho" e "qual sua sugestão de aproximação da instituição de formação com os egressos". Ao final da terceira fase, foram recebidas apenas 60 respostas.

O banco de dados é disponibilizado, em planilhas, pela própria plataforma *Google Forms*, com esses registros foi possível a construção de tabelas e gráficos, assim como a análise estatística descritiva por meio do cálculo de médias, desvio padrão e porcentagens, por meio do Microsoft Excel 2016.

## RESULTADOS

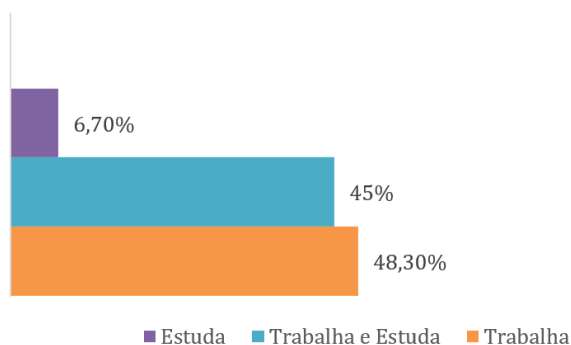
Foram convidados 190 egressos, este estudo baseia-se em uma amostra de 60 respostas válidas de egressos do curso de Fisioterapia.

A população da pesquisa foi representada por 73,3% participantes do sexo feminino e 26,7% do sexo masculino, os pesquisados se formaram entre os anos de 2010 a junho de 2019, a maioria dos participantes (21,67%) concluiu o curso no ano de 2018.

A grande maioria dos egressos ainda reside no município de Belém, apenas 11,7% dos pesquisados estão em outros estados em razão do vínculo empregatício, em estados como Paraná, Curitiba, Ceará e João Pessoa.

O estudo evidenciou que 93,3% dos pesquisados estão inseridos no mercado de trabalho na fisioterapia, e 6,7% não estão trabalhando no curso de conclusão, porém gostariam de estar no mercado do curso de formação.

A caracterização dos participantes, quanto a ocupação atual, a atuação profissional e a qualificação profissional, apontam que uma parte considerável dos egressos (n=27 / 45%) associa a qualificação profissional com o trabalho, como apresentado no gráfico 1.



**Gráfico 1.** Caracterização sobre ocupação profissional e/ou de qualificação desenvolvidas.

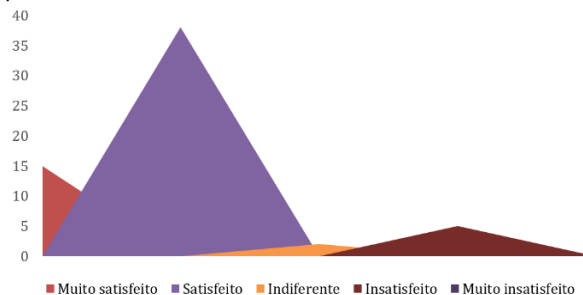
As informações sobre o tempo de inserção no mercado de trabalho, área de atuação da fisioterapia e função/cargo estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Variáveis sobre inserção no mercado de trabalho.

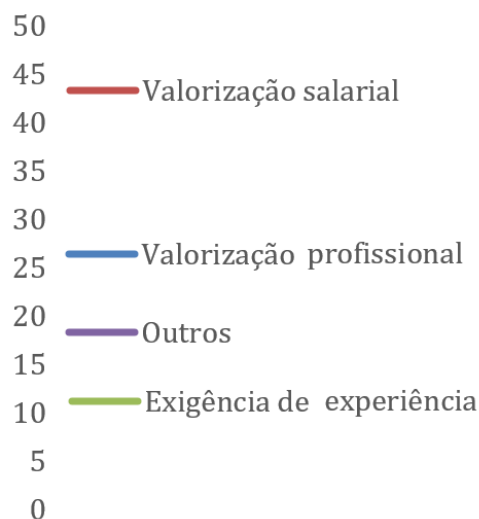
	N	%
<b>Tempo para inserção no mercado de trabalho</b>		
Não ingressou no mercado de trabalho	3	5,0
Menos de 1 ano	45	75,0
De 1 a 3 anos	12	20,0
<b>Área de atuação da fisioterapia</b>		
Nenhuma área da fisioterapia	3	5,0
Traumatologia, ortopedia e reumatologia	15	25,0
Pediatria	3	5,0
Neurologia	5	8,33
Gerontologia	1	1,67
Cardiorrespiratória	11	18,33
Saúde do Trabalhador	1	1,67
Dermatofuncional	6	10,0
Uroginecologia	1	1,67
Acupuntura	4	6,66
Outras áreas da fisioterapia	10	16,67
<b>Função/cargo</b>		
Fisioterapeuta no setor público	14	23,33
Fisioterapeuta no setor privado	28	46,67
Autônomo	15	25,0
Desempregado	3	5,0

O gráfico 2 representa os níveis de satisfação com relação à atividade profissional dos egressos. Investigou-se sobre as dificuldades enfrentadas para inserção no mercado de trabalho, assim como barreiras para se manter no mercado profissional; as respostas foram agrupadas em categorias, conforme o gráfico 3.

Ao analisar as respostas da pergunta sobre as dificuldades percebidas, cabe transcrever uma das respostas dos egressos (\*E) que demonstra uma percepção mais abrangente acerca da inserção profissional no mercado de trabalho.



**Gráfico 2.** Nível de satisfação com relação à atuação profissional.



**Gráfico 3.** Dificuldades enfrentadas para inserção e permanência no mercado de trabalho.

"Pra mim nenhuma. Na percepção geral a falta do empreendedorismo e conhecimento em gestão. O que faz o fisioterapeuta achar que só sendo empregado ou tenho que fazer milhões de cursos para poder ganhar algum dinheiro" (\*E.42)

A maioria dos pesquisados relata que ficaria satisfeito com maior aproximação da instituição de formação com os seus egressos, a partir de convites para contribuição em eventos científicos do curso, possibilidade de ministrar oficinas, cursos e palestras, bem como gostariam de ter a oportunidade de qualificar-se em cursos e aprimoramentos ofertados pela instituição.

## DISCUSSÃO

presente estudo inferiu que os egressos desenvolveram as competências e habilidades vitais para inserção no mercado de trabalho, pois não apresentaram dificuldades de adentrar no ramo da

profissão, continuam se qualificando e demonstram satisfação com a atuação fisioterapêutica.

Informações compatíveis com o "Perfil do egresso", previsto nas Diretrizes Nacionais Curriculares<sup>2</sup>, definido como o conjunto de características e recursos desenvolvidas por meio das competências adquiridas na graduação, permitindo o reconhecimento social deste profissional<sup>6</sup>.

Destaca-se, porém que a dificuldade apontada pelos egressos, para ingressar no mercado, foi a exigência de experiência profissional, em razão das empresas nem sempre considerarem as atividades realizadas durante a graduação, tais como estágios curriculares obrigatórios e não obrigatórios. E o artigo de Silva et al<sup>8</sup> afirma que a experiência profissional é iniciada na graduação, porém será aprimorada através da sua prática com os pacientes, em um ambiente de trabalho, para assim melhorar o raciocínio e técnicas.

Essa experiência vivida na graduação deveria ser melhor valorizada, pois é através das instituições de ensino superior que o indivíduo tem oportunidade de desenvolver competências transversais e técnicas para exercer a profissão, destacando habilidades como oralidade, trabalho efetivo em equipe, criatividade e inovação<sup>5</sup>.

O domínio das habilidades supracitadas favorece um currículo diferenciado, bem como a inserção do egresso no exercício profissional, como identificado nesse estudo em que 75% dos egressos foram absorvidos pelo mercado em menos de um ano de formação.

O trabalho de Thomas et al<sup>9</sup> corrobora com a presente pesquisa, dado que os egressos, por ele pesquisados, conseguiam o primeiro vínculo empregatício através da apresentação curricular (32,04%), seguido pela indicação de terceiros (28,16%).

Desta forma, preparando e alcançando o perfil profissional e independente da forma de ingresso no mercado, nossos egressos perceberão a necessidade da educação continuada para a profissão e para a permanência na ocupação profissional, como registrado em 45% dos egressos que continuam se capacitando por meio de cursos de formação e pós-graduação. Assim como nos resultados de Câmara e Santos<sup>10</sup> evidenciados 46% dos egressos realizando especializações, especialmente nas áreas de ortopedia/esportes e cardiorrespiratória, destacadas como as áreas de maior demanda e consolidação no mercado.

Neste contexto, é sabido sobre o predomínio do público feminino nas áreas profissionais da saúde<sup>9</sup>, mas um fato curioso, no curso de fisioterapia da instituição pesquisada, é o aumento na participação do

sexo masculino, decorrente do interesse nas áreas da fisioterapia em traumatologia e desportiva, expostas também como as de maior frequência de atuação profissional dos egressos investigados.

Acerca da ocupação atual, a configuração de vínculo profissional foi superior no setor privado (46,67%), tal como na pesquisa de Santos et al<sup>11</sup> que identificou 35% dos seus egressos vinculados às clínicas particulares, academias e área de pilates.

Apesar de estarem exercendo a profissão, os egressos revelam dificuldades enfrentadas como a desvalorização profissional e salarial, ratificadas no trabalho de Câmara e Santos<sup>10</sup> que evidenciam realidade de vínculo em mais de um local, na tentativa de aumentar a renda. Particularmente no município de Belém, essa desvalorização é acentuada por não haver o sindicato profissional, desta forma os fisioterapeutas não possuem piso salarial, e essa realidade econômica é descrita também em outros locais do país, pois não faz parte do cotidiano da maioria dos fisioterapeutas a percepção sobre a relação existente entre a situação do trabalho e as reformas trabalhistas<sup>12</sup>.

Esta visão restrita de que o perfil trabalhador está ligado apenas à prática clínica, afastando o conhecimento dos outros fatores que influenciam na atuação profissional<sup>12</sup> repercutem em fisioterapeutas que se submetem a uma jornada de trabalho maior de 40 horas semanais, na tentativa de melhorar o retorno financeiro<sup>11</sup>.

Nessa perspectiva, a utilização de questionário virtual para a atual pesquisa favoreceu o contato com os possíveis pesquisados, porém uma limitação do estudo foi o tempo de pesquisa, em razão de ter sido aplicada nos meses finais do ano, os egressos estavam com pouca disponibilidade de tempo para participação no trabalho, refletindo em uma adesão de 31,57% dos egressos convidados.

Tais dificuldades da carreira são amplamente pontuadas pelos egressos, entretanto não interferiram nos níveis de satisfação pessoal e profissional, já que 63,4% dos pesquisados estão satisfeitos com a atuação na fisioterapia e 25% muito satisfeitos, ou seja, quase 90% dos egressos apresentam importante satisfação profissional.

Felizmente os resultados deste estudo vão ao encontro do trabalho de Shiwa<sup>13</sup> que sinaliza satisfação profissional dos egressos de fisioterapia nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Santa Catarina. Desta forma, a satisfação irá contribuir para o crescimento e desenvolvimento pessoal e da profissão, assim como colaborar para reformulações nos cursos de fisioterapia do país favorecendo o reconhecimento da fisioterapia perante a sociedade.

## CONCLUSÃO

A maioria dos egressos apresentou rápida inserção no mercado de trabalho, e que mesmo em prática profissional continuam buscando qualificação por meio do estudo de pós-graduação. E verificou-se que independente da área de atuação, a grande maioria dos egressos está satisfeito com a atuação na área da profissão de Fisioterapia, porém destacam que a profissão ainda pode ser mais valorizada pela própria categoria, pela sociedade e no retorno financeiro. Destaca-se que a presente pesquisa contribuirá substancialmente para a reformulação e atualização dos Projetos Pedagógicos do Curso de Fisioterapia.

## REFERÊNCIAS

1. Calvalcante C de CL, Rodrigues AR de S, Dadalto TV, Silva EB da. Evolução científica da fisioterapia em 40 anos de profissão. *Fisioter em Mov.* 2011;24(3):513-522. doi:10.1590/s0103-51502011000300016
2. Educação BM da. DCN Fisioterapia. *Diário Of da União.* 2002;1:11.
3. Simon E, Jezine E, Vasconcelos EM, Ribeiro KSQS. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem e educação popular: Encontros e desencontros no contexto da formação dos profissionais de saúde. *Interface Commun Heal Educ.* 2014;18:1355-1364. doi:10.1590/1807-57622013.0477
4. Agra G, Formiga NS, Oliveira PS, Costa MML, Fernandes MGM, Nóbrega MML. Análise do conceito de Aprendizagem Significativa à luz da Teoria de Ausubel. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(1):258-265. doi:10.1590/0034-7167-2017-0691
5. Zabala A, Arnau L. *Como Aprender e Ensinar Competências.* 1st ed. Artmed; 2010.
6. Silva DCP da, Grazziano CR, Carrascosa AC. Satisfação profissional e perfil de egressos em fisioterapia. *ConScientiae Saúde.* 2018;17(1):65-71. doi:10.5585/conssaude.v17n1.7694
7. Matsumura ES de S, Sousa Júnior AS, Guedes JA, Teixeira RC, Kietzer KS, Castro LS de F. Distribuição territorial dos profissionais fisioterapeutas no Brasil. *Fisioter e Pesqui.* 2018;25(3):309-314. doi:10.1590/1809-2950/17027025032018
8. Silva AM, Soares Jafa, Luz SOS, Barbosa IMS SM. O perfil profissional dos egressos de fisioterapia de uma faculdade privada de Teresina-PI. *J Heal Sci Inst.* 2017;35(4):281-284.
9. Thomas DR, Soares MF, Braun DS. Perfil Dos Egressos Do Curso De Fisioterapia Do Instituto

Cenecista De Ensino Superior De Profile of Egressed Cenecista Physical Therapy Institute of Higher Education of. *Rev Saúde Integr.* 2013;6(11-12):17.

10. Câmara AMCS, Santos LL de CP. Um estudo com egressos do curso de fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG): 1982-2005. *Rev Bras Educ Med.* 2012;36(1 suppl 1):5-17. doi:10.1590/s0100-55022012000200002

11. dos Santos WV, Rosa IA dos S, Santos G de S, Rezende J, Pernambuco AP, Chavez CMCM. Estudo Do Perfil E Da Satisfação Profissional Do Egresso De Fisioterapia De Uma Instituição Privada De Ensino Superior De 2003 a 2014. *Rev Interdiscip Ciências Médicas.* 2017;1(2):16-25.

12. de Souza TS, Saldanha JHS, de Mello IM. As relações de trabalho dos fisioterapeutas na cidade de Salvador, Bahia. *Saude e Soc.* 2014;23(4):1301-1315. doi:10.1590/S0104-12902014000400015

13. Shiwa SR, Schmitt ACB, João SMA. O fisioterapeuta do estado de São Paulo. *Fisioter e Pesqui.* 2016;23(3):301-310. doi:10.1590/1809-2950/16115523032016

## Artigo de Revisão

# PÉ DIABÉTICO: A IMPORTÂNCIA DA ADESÃO DO TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NA PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DA DIABETES

## DIABETIC FOOT: THE IMPORTANCE OF ADHESION OF PHARMACOTHERAPETIC TREATMENT IN PREVENTION OF DIABETES COMPLICATIONS

Angelomar dos Anjos Silva<sup>1</sup>, Luzia Sousa Ferreira<sup>1,2</sup>

1. Curso de Farmácia - Centro Universitário de Desenvolvimento do Centro Oeste – UNIDESC, Luziânia - GO, Brasil.

2. Programa de Mestrado em Engenharia Biomédica - Universidade de Brasília – UnB, Brasília – DF, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** a organização Mundial da Saúde estima que mais de 180 milhões de pessoas têm diabetes no mundo, e este número será provavelmente maior que o dobro em 2030. Nesse cenário, o Brasil terá uma população de aproximadamente 11,3 milhões de diabéticos, podendo chegar a 23,3 milhões de indivíduos com diabetes em 2040. **Objetivo:** descrever a importância da adesão ao tratamento farmacoterapêutico na prevenção das complicações associadas aos clientes com pé diabético. **Materiais e Métodos:** trata-se de uma revisão bibliográfica. A busca se deu nas bases de dados Google acadêmico, SCIELO, BVS e LILACS. Utilizou-se 37 artigos entre o período de publicação de 2011 a 2019. Respeitou-se o critério de inclusão de trabalhos com temas relevantes à pesquisa em questão, priorizando as palavras-chaves: amputação, diabetes, paciente, pé e ulceração. **Conclusão:** ressalta-se a importância da adesão terapêutica em sincronia com a equipe multidisciplinar seguida da coparticipação de familiares neste processo. Entretanto, à adoção de medidas simples como atividades cotidianas, tais como fazer exercícios regularmente, alimentação saudável e, dentre outras medidas profiláticas não medicamentosas, são as mais recomendadas.

**Palavras-chave:** adesão; complicações; diabetes; tratamento; pé diabético.

### ABSTRACT

**Introduction:** World Health Organization estimates that more than 180 million people have diabetes worldwide, and this number is likely to be more than double by 2030. In this scenario, Brazil will have a population of approximately 11.3 million diabetics, possibly reach 23.3 million people with diabetes by 2040. **Objective:** to describe the importance of adherence to pharmacotherapeutic treatment in preventing complications associated with diabetic foot. **Materials and Methods:** this is a literature review. The search was made in Google Scholar databases, SCIELO, BV, and LILACS. Thirty-five published articles were found between 2011 to 2019. The inclusion criteria were: themes relevant to the research in question, prioritizing keywords such as: amputation, diabetes, patient, foot and ulceration. **Conclusion:** the importance of therapeutic adherence of sync with the multidisciplinary team followed by the co-participation of family members in this process. However, the adoption of simple measures such as daily activities such as exercising regularly, healthy eating, and other non-pharmacological prophylactic measures are the most recommended.

**Keywords:** adhesion; complications; diabetes; treatment; diabetic foot.

**Contato:** Luzia Sousa Ferreira, [luzia.ferreira@unidesc.edu.br](mailto:luzia.ferreira@unidesc.edu.br)

Enviado:	Jan/2020
Revisado:	Mai/2020
Aceito:	Mai/2020

### INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) é considerado um distúrbio metabólico que integra um grupo de doenças metabólicas, caracterizada pelo nível elevado de glicose persistente (hiperglicemia). A progressão da doença gera complicações metabólicas agudas, distúrbios neuropáticos e vasculares<sup>1</sup>.

O pé diabético é uma complicação comum em pacientes portadores de diabetes mellitus, que se origina de problemas de diversas áreas suscetíveis da doença, como nervos, pele, vasos e sistema músculo

esquelético-ligamentar dos pés. Essas lesões são desencadeadas por uma tríade de patologias bastante clássicas que envolvem a neuropatia, doença vascular periférica e infecções.<sup>2</sup>

O acometimento dos membros inferiores se dá por conta da redução da sensibilidade tátil e da perfusão sanguínea; por isso, em muitos casos, indivíduos que denotam esta disfunção decaem o sistema imune do corpo, tornando-se passíveis de necroses.<sup>3</sup>

Estima-se que 85% dos casos de amputações de membros inferiores ocorrem pelo fato do paciente

não aderir aos programas, juntamente com alguém da família, de forma sistemática. Diante da mudança dessa realidade, é possível reduzir essa margem de amputações em até 50%.<sup>4,5</sup>

Percebe-se que, devido à natureza crônica e à gravidade das contrariedades desta patologia, os recursos terapêuticos não compreendem apenas tratamento medicamentoso, mas sobretudo alteração no estilo de vida, tais como: praticar atividades físicas regularmente, abdicar do cigarro e do álcool, adotar hábitos alimentares saudáveis, dentre outros. Estas rotinas são de extrema importância para monitorar as enfermidades crônicas não transmissíveis (DCNT), e suas adversidades secundárias, como o diabetes.<sup>6</sup>

A adesão ao tratamento tem como definição clássica a extensão na qual o comportamento da pessoa coincide com a orientação médica no que se refere, por exemplo, ao uso da medicação, ao seguimento de dietas, às mudanças no estilo de vida ou à adoção de comportamentos protetores de saúde.<sup>7</sup>

Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho é descrever a importância da adesão do tratamento farmacoterapêutico na prevenção das complicações associadas aos pacientes com pé diabético.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem de natureza qualitativa, garantindo assim a fidelidade aos resultados obtidos e dando ênfase ao objetivo da pesquisa. A pesquisa é bibliográfica, e foi elaborada a partir de material já publicado, constituído principalmente de artigos científicos disponibilizados na Internet. Quanto à abordagem ser qualitativa, busca-se uma relação entre o tema e o método de interpretar os dados.

A busca dos artigos foi realizada em plataformas da internet especialmente na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas bases de dados (literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Scientific Electronic Library Online (SCIELO), compreendido entre os anos de 2011 até 2019, fazendo-se necessário o uso de 1 artigo anterior a essa data, por sua importância de dados. Utilizaram-se os seguintes descritores: adesão, complicações, diabetes, tratamento e pé diabético.

Como critérios de busca dos artigos, foram verificados os que estavam disponíveis em sua íntegra na língua inglesa e portuguesa, os quais abordavam o tema específico sobre a diabetes mellitus e neuropatia. Assim foram selecionados 44 artigos no primeiro momento e, depois da leitura e resumos, destacou-se 30 para a revisão de literatura.

Diante dos artigos selecionados, optou-se por excluir aqueles que não contemplavam o tema específico, ou seja, o tratamento farmacoterapêutico na prevenção do pé diabético.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### Diabetes Mellitus (DM) e Neuropatia

O diabetes mellitus (DM) é classificado segundo a etiologia dos distúrbios glicêmicos. O diabetes tipo I procede primariamente da destruição das células  $\beta$  pancreáticas e tem tendência a cetoacidose. O diabetes tipo II resulta, em geral, em resistência à insulina ou da deficiência de suas secreções "quando ocorre menos captação de glicose por tecidos periféricos, especialmente muscular e hepático em resposta à ação insulínica".<sup>8</sup>

A diabetes mellitus tem tido crescimento mundial, comprometendo a expectativa de vida dos indivíduos, não apenas pelos fatores econômicos, e sim pelo hábito não saudável que se reflete em países mais desenvolvidos, onde se destacam o elevado número do diagnóstico.<sup>9</sup>

A diabetes tipo I (referida como insulina dependente) é caracterizada por não haver produção do hormônio da insulina pelo indivíduo, decorrente da destruição das células betas levando à deficiência absoluta do hormônio. Enquanto que a diabetes tipo II (conhecida como não insulina dependente) é caracterizada por graus variados de resistência insulínica e de insuficiência na secreção de insulina. Nesses casos o indivíduo produz o hormônio, no entanto seu organismo não consegue absorver corretamente, o que resulta em uma deficiência, podendo chegar ao estado hiperglicêmico pela resistência à insulina.<sup>10; 11</sup>

A diabetes mellitus tipo 2 acomete cerca de 90% dos casos e, dentre suas complexidades, pode ocasionar diversas complicações para saúde humana, quais sejam: disfunções e insuficiências em diferentes órgãos como o sistema renal, cardiovascular, neurológico, oftalmológico e a neuropatia periférica, conhecida popularmente como pé diabético.<sup>12</sup>

De acordo Mendes<sup>13</sup>, a organização Mundial da Saúde estima que mais de 180 milhões de pessoas têm diabetes no mundo, e este número será provavelmente maior que o dobro em 2030. Nesse cenário, o Brasil terá uma população de aproximadamente 11,3 milhões de diabéticos, podendo chegar a 23,3 milhões de indivíduos com diabetes em 2040. No Brasil, um levantamento mostrou que 8,4% dos adolescentes estão obesos e 20% deles têm diagnóstico de síndrome metabólica.<sup>14</sup>

No cenário mundial, a China tem o maior número de pessoas acometidas pela diabetes entre 20 e 79 anos de idade, estima-se que até 2040 as pessoas com diabetes podem chegar em torno de 150,7 milhões aproximadamente. Na Índia a expectativa é de 123 milhões, e nos Estados Unidos da América a previsão pode alcançar 35,1 milhões de habitantes que poderão ter diabetes até 2040.<sup>15</sup>

Quanto ao perfil epidemiológico em pacientes comprovadamente com diabetes, prevalece o sexo feminino, sendo que a faixa etária fica entre 51-80 anos. Os fatores econômicos também estão associados ao distúrbio patológico, sendo que a média salarial deste grupo é de o - 1 salário mínimo per capita mensal. Os dados, na literatura em pauta, indicam também que 68% dos pacientes com diabetes são analfabetos e 46% são aposentados.<sup>16</sup>

O DM é responsável por inúmeras complicações vasculares que comprometem a sobrevivência dos pacientes. A diabetes se porta de múltiplas associações e acomete em geral os pés em condição crônica, causando modificações nestes sistemas: arterial, venoso, linfático, muscular, ossos, articulações, sistema tegumentar e nervos.<sup>5</sup>

Estima-se que o paciente diabético apresenta 17 vezes mais chance de desenvolver neuropatia e comorbidades como infarto do miocárdio; podendo, ainda, apresentar até 6 vezes mais chances quando comparados às pessoas que não tem a patologia. Estudos revelam que 50% dos pacientes diabéticos apresentam quadro de hipertensão, de 10% a 15% da população em geral. Quanto aos casos de nefropatia, aumentam em 40 vezes a chance de amputações de membro inferiores relacionada ao diabetes. Nos casos de amputações, 50% ocorrem nos membros inferiores por causas não-traumáticas em portadores da Diabetes. Conforme o ministério da saúde (MS), os pés são apontados como ponto crítico nas complicações de necrose.<sup>17;18</sup>

A polineuropatia diabética (PND), somado às deformidades e aos traumas, são fatores determinantes para o chamado "pé diabético". O envelhecimento e a obesidade contribuem, também, para que surjam novos casos de pés diabéticos em indivíduos com essa patologia. Essa situação pode ser explicada pelo fato de que na velhice as fases de cicatrização da ferida têm resposta inflamatória que reduz o tecido colagenoso, deixando-o bem menos maleável. O tecido onde se encontra a cicatriz é menos elástico, e justamente pelo fato de não circular sangue suficiente no tecido gorduroso, para que o mesmo resista à infecção bacteriana, é que a passagem de nutrientes e elementos celulares dificulta a cicatrização.<sup>19</sup>

Muitos indivíduos com diabetes não compreendem o risco das lesões simples nos pés e ou até mesmo em usar sapato apertado, pois é comum a perda da sensibilidade nos pés, e o paciente não entende que isso pode ser sinal que leve a gerar complicações atreladas a casos extremos como as amputações. O pé diabético é um termo utilizado por médicos, tendo como diagnósticos alterações nos membros inferiores (nos pés), decorrentes da diabetes mellitus.<sup>2</sup>

## Cuidados no tratamento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes

O farmacoterapêutico está voltando a cumprir o seu papel perante a sociedade, cooperando pelo bem-estar do paciente e trabalhando para que este não tenha sua qualidade de vida comprometida por um problema evitável, decorrente de uma terapia farmacológica. Este é um compromisso de extrema relevância, já que os eventos adversos a medicamentos são considerados hoje uma patologia emergente.<sup>15</sup>

Nos casos de tratamentos em pacientes com diabetes, é imprescindível e essencial que o indivíduo receba explicações sobre a importância da terapia medicamentosa. De maneira preliminar, o auxílio no controle sistêmico envolve os aspectos terapêuticos, tendo como primórdios o controle glicêmico e aferição de pressão arterial (PA), dentre outros.<sup>3</sup>

Para Barros et al., (2017), as condições socioeconômicas e o estilo de vida que o paciente leva interferem na conduta da prevenção e da forma em que o tratamento deve ser feito. A dinâmica dos casos dos pacientes requer um tratamento diferenciado, pois cada caso tem suas respectivas peculiaridades<sup>16</sup>.

Romualdo<sup>20</sup> (2016) reconhece que a escolha do melhor tratamento varia da condição geral do paciente, gravidade da doença, idade, outras doenças associadas, além da capacidade de autocuidado do paciente. O acompanhamento da glicemia de jejum e pós-prandial dos pacientes é parte fundamental no tratamento, visando observar com frequência a necessidade de aumentar a dosagem medicamentosa ou acrescentar outros para controle da doença.

As insulinas e os medicamentos antidiabéticos orais como Sulfoniluréias, Nateglinida, Metformina, Acarbose e Tiazolidinedionas fazem parte do tratamento medicamentoso mais utilizado quando algumas mudanças nos hábitos de vida (alimentação adequada, perda de peso, prática regular de atividade física) já não controlam mais os níveis glicêmicos no organismo. Neste contexto destaca-se a assistência farmacêutica clínica, que compreende



ações técnicas-assistencial e técnico-gerenciais, com principal foco no paciente com diabetes mellitus.<sup>20</sup>

O acompanhamento sistêmico e os medicamentos entram como adjuvantes de acordo com a especificidade de cada paciente e medidas pontuais como o controle da glicemia, dentre outros. É imprescindível a avaliação periódica dos pés pelo paciente, tornando assim eficaz na atenuação dos agravos da DM II.<sup>21</sup>

Em relação aos cuidados dos pés, a terapêutica é uma medida primordial na prática do autocuidado, visto que a diabetes pode ter complicações infecciosas, ocasionando necroses de grande magnitude. Nesses casos as amputações podem ser prevenidas e/ou atenuadas com medidas simples, como hábitos de vida saudável, tendo na inserção ao programa de prevenção que é dos pilares junto ao programa de tratamento na evolução do paciente pé diabético.<sup>9</sup>

A amputação dos pés é a consequência mais temida das complicações crônicas do DM. A ulceração acomete cerca de 15% dos diabéticos e é a causa de 6 a 20% das hospitalizações.<sup>22</sup>

Nos casos dos pés diabéticos, a interação da família e do paciente é de suma importância no aspecto de orientação e reabilitação. As informações sobre a doença são necessárias no intuito de atenuar os agravos provenientes da falta de informações corretas sobre a situação clínica do paciente com diabetes. Trabalhos científicos comprovam que os números de amputações podem ser reduzidos em mais de 45% se forem implantadas medidas, tais como, inspeção dos pés de pacientes diabéticos.<sup>3</sup>

## **Papel dos profissionais de saúde na adesão e prevenção nos casos de pé diabéticos**

O indivíduo que tem o diagnóstico de diabetes, muitas vezes, por mais que receba orientações sobre a importância da adesão ao tratamento adequado, dos cuidados e da necessidade de mudança ao seu estilo diário para manter ou até mesmo continuar a qualidade de vida, parece não perceber que tem o papel principal na prevenção somado à terapêutica.<sup>11</sup>

Na pesquisa feita por Tavares<sup>18</sup>, observou-se pontos de atenção cruciais no atendimento ao paciente diabético. É relevante destacar as ações do ato de promover a prevenção e cuidados com o pé diabético, e ainda ressaltar a importância de assegurar o acesso a todas as competências de atenção à saúde do paciente. Em via de regra, busca-se o atendimento humanizado e multidisciplinar no acolhimento ao paciente diabético. Levando em consideração a importância do exame mais detalhado dos pés desses

pacientes, que geralmente são negligenciados pelos profissionais da área da saúde.

A conscientização terapêutica para o tratamento da diabetes deve envolver o cuidado entre os profissionais de saúde como médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, dentre outros, e familiares, visando incentivar o paciente com diabetes quanto ao seu autocuidado, pois, a adesão ao tratamento faz parte de planos estratégicos no contexto da saúde pública.<sup>24</sup>

Aquino<sup>21</sup> ratifica que a inserção de forma consciente, na adesão de práticas integrativas da promoção em saúde, é possível com hábitos simples de mudanças no estilo de vida; isso inclui a reeducação alimentar e a adoção de exercícios físicos inerentes ao estilo de vida social. A equipe multiprofissional pode contribuir ofertando orientações relevantes sobre o autocuidado ao paciente com diabetes.

Diante desse contexto, as orientações das equipes de profissionais, quanto ao tratamento do pé diabético, incluem ações simples e de grande importância para a qualidade de vida do paciente, como, por exemplo, o uso de calçados confortáveis e manutenção do corte das unhas sem tirar as cutículas.<sup>25</sup>

Conclui-se que a identificação e tratamento dessas lesões são importantes em relação à melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, o conhecimento dessas associações pode permitir o diagnóstico de DM em pacientes ainda não reconhecidos como tal, e assim levar à instituição de terapêutica apropriada que irá prevenir o desenvolvimento das complicações diabéticas.

Todavia, diante de orientações mais complexas, Souza<sup>20</sup> afirma que a inevitabilidade de melhoria das ações de educação em saúde, no que se refere à prática no comportamento do indivíduo diabético, deve buscar o estímulo a aceitação da condição crônica e consequentemente perceber a relevância da adesão ao tratamento terapêutico.

## **DISCUSSÃO**

O problema do pé diabético tem consequência crônica na vida do indivíduo e tem impacto socioeconômico para todos os envolvidos. Por causa do alto grau de dominância, ela acaba gerando custo elevado na saúde pública, relacionado muitas vezes à hospitalização prolongada.<sup>18</sup>

Merece destaque também a vinculação entre paciente com o grupo de assistentes de saúde. Essa aproximação faz com que seja mais eficaz, usada como estratégias para que seja alcançado melhores resultados, elucidando com atividades instrutivas em conjunto com os profissionais da saúde e seus

pacientes, relacionando os cuidados e a importância de conservar hábitos saudáveis, para melhor acompanhamento e melhor qualidade de vida.<sup>27-23</sup>

As pesquisas de Barros<sup>16</sup> corrobora com o pensamento de Cisneros<sup>26</sup> e Salci<sup>30</sup> no sentido de que a cronicidade e as respectivas variações, em decorrência da doença da DM II, apresentam intercorrência devido ao não atendimento às diretrizes de saúde, quanto às medidas de adesão a serem adotadas, sob o escopo de sanar os gargalos das necessidades de intervenção terapêutica. Atenuar a incidência e a recorrência de processos que podem ocasionar lesões neuropáticas gera uma atenção especial aos portadores com alto risco, uma vez que estes estão mais suscetíveis por conta dos agravos da patologia.

Na pesquisa feita por Machado,<sup>22</sup> com mulheres de faixa etária entre 50 e 59 anos, obteve os seguintes resultados: 69,8% das pacientes alcançaram a meta terapêutica, entretanto, 53,8% não adeririam à terapia farmacológica de forma correta. Dessa amostra, 32,5% relatara melhoras com o tratamento farmacológico e 26,9% não obtiveram melhoras significativas.

Outro aspecto importante do pesquisador Machado<sup>22</sup> foi o apontamento em detrimento do ato da adoção do estilo de vida, tais como, exercícios físicos, dieta alimentar e exames periódicos. O estudo ressalta a importância de seguir com rigor o que é preconizado pelo (MS), seguindo as orientações pertinentes à manutenção da dieta e das atividades físicas. O controle racional de fármacos é de suma importância e não deve ser negligenciado.

Diante desse contexto, a enfermagem pode contribuir no tratamento ao sugerir medidas pertinentes para o paciente com pé diabético, como a reeducação alimentar, a higienização dos pés, evitar sapatos inadequados que não proporcione conforto e segurança, a fim de evitar calos e possíveis feridas.<sup>28</sup>

São importantes também os medicamentos, tais como, o uso de pomadas, óleos, hidratantes para os pés, ataduras, compressas e todos medicamentos prescrito pelo médico, ressaltando o uso racional dos medicamentos.<sup>26</sup>

Estudo de Rossi<sup>29</sup> demonstrou que o uso dos medicamentos para tratamento do DM tem adesão, apesar do esquecimento quanto ao ato de tomar os medicamentos; porém não se abandonam; levanta, ainda, o questionamento do alto índice de amputações e outras complicações junto à importância do autocuidado. O cuidado da adesão influência realmente no agravo das complicações da diabetes.<sup>30</sup>

O DM é responsável por inúmeras complicações nos casos específicos do pé diabético, como a presença de rachadura e micose. A área dos pés

com baixa circulação fica mais comprometida, visto que reduz de forma significativa a sensibilidade. Entretanto os enfermeiros destacam que orientam os pacientes sobre o uso adequado dos calçados e a importância da manutenção de higiene e corte das unhas e cutícula. Tendo visto que não houve orientação de forma coordenada como avaliação de rotina dos pés.<sup>25</sup>

A pesquisa de Ribeiro<sup>23</sup> reforça que medidas como avaliações dos pés diariamente independentemente da idade do paciente diabético faz toda diferença na detecção de sinais importante das variações neuropáticas conforme as diretrizes básicas de saúde. Porém as medidas que se aplicam para DM em relação ao pé diabético não podem ser tratadas de forma genérica, e sim de forma diferenciada e personalizada.

Com uma amostra de 52 pacientes foram avaliados antes e depois da inserção educativa. Destes, constatou-se que 50% faziam uso de meias com elástico e após as orientações 84,6%; sendo que o uso de sapatos apropriados era de 69,23%, visto que houve um avanço para 96,15, após as orientações de intervenção. Sendo que (65,38%) não tinha hábitos de andar descalço e posteriormente a orientação subiu para (88,46%). Outros índices também foram relevantes como o ato de esquentar os pés (61,54%) a (96,15%) e dentre outros como cortar as unhas (42,31%) a (94,23%) visto que este índice representa uma diferença de mais de (50%) em média e dentre estas variáveis como a hidratação e a avaliação periódica dos pés.<sup>23</sup>

Embora embasado em estudos pertinentes, esta pesquisa possui limitações, em função de que, não raramente, trabalhar com dados já coletados se expõe a um certo grau de imprecisão. Ademais, como apontado, no presente artigo, o tratamento farmacoterapêutico do pé diabético, apesar de comum, possui interferências e influências, inclusive culturais, regionais, sociais, entre outras, de forma que seria necessária uma grande pesquisa em nível nacional com amostragem significativa, para afirmar com precisão, como se dá à adesão ao tratamento, em diferentes regiões do país.

Desse modo, a pesquisa que neste consta, pode servir como base para estudos futuros, com a intenção de maximizar informações sobre a importância da adesão ao tratamento farmacoterapêutico em pacientes diabéticos no Brasil, e conseqüentemente trabalhar de modo amplo essa temática nos serviços de saúde e fora deles, com a finalidade de melhorar na qualidade de vida dos pacientes, através da prevenção das complicações da diabetes de forma segura e profissional.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da pesquisa feita, constatou-se que a importância da adesão terapêutica em simultaneidade com a enfermagem e toda equipe multiprofissional pode gerar benefícios ao paciente com pé diabético. A revisão bibliográfica em pauta destacou que o pé diabético pode ser prevenido se os pacientes com diabetes tiverem informação correta de uma equipe técnica qualificada.

O Diabetes Mellitus (DM) é considerado um problema de saúde mundial, sendo assim, merece cuidados e atenção das pessoas e profissionais da saúde. O pé diabético está cada vez mais presente na vida das pessoas, e muitos não dão o cuidado merecido para a doença em questão.

A adoção de medidas simples como atividades cotidianas, tais como, fazer exercícios regularmente, adesão ao tratamento medicamentoso individualizado, alimentação com cuidados de um nutricionista, dentre outros, são medidas profiláticas recomendadas, ressaltando que os medicamentos funcionam no tratamento de acordo com a necessidade do paciente, não servindo como padrão a todos, pois para cada caso tem medidas circunstâncias que são peculiares.

Portanto cabe ao médico prescrever e dar continuidade no tratamento; reforçando que a consonância com a equipe multidisciplinar é imprescindível neste.

## REFERÊNCIAS

- 1.ALENCAR, Delmo Carvalho et al., Consulta de enfermagem na perspectiva de usuários com diabetes mellitus na estratégia saúde da família. *Revenferm UFPE online*, Recife, 2017.
- 2.CAIAFA, Jackson Silveira et al. Atenção integral ao portador de pé diabético. *J. vasc. bras.*, Porto Alegre, v. 10, n. 4, supl. 2, p. 1-32, 2011.
- 3.LIMA, NadjaErlanda Pires et al. Laser therapy low intensity in wound care and practice nurses/Laser terapia de baixa intensidade no tratamento de feridas e a atuação da enfermagem/Terapia de laser de baixa intensidade en el tratamiento de heridas. *Revista de Enfermagem da UFPI*, v. 7, n. 1, p. 50-56, 2018.
- 4.BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- 5.NETO, Pedro Martins Lima et al. Qualidade de vida de pessoas com pé diabético. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, v. 17, n. 2, p. 191-197, 2016.
- 6.CEMBRANEI F, Bernardo CO, Ozcariz SGI, d'Orsi E. Impacto do diagnóstico de diabetes e/ou hipertensão sobre indicadores de consumo alimentar saudável: estudo longitudinal com idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2017, 20(1), 34 – 46. <https://www.redalyc.org/html/4038/403850707004/>. Acesso: 14/10/2019.
- 7.VILLAS BOAS, Lilian Cristiane Gomes; FOSS-FREITAS, Maria Cristina; PACE, Ana Emilia. Adesão de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 ao tratamento medicamentoso. *Rev. bras. enferm.* Brasília, v. 67, n. 2, p. 268-273, Apr. 2014.
- 8.RODRIGUES, Elvis Ramon Martin. Adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus: uma estratégia de intervenção no programa saúde da família cidade de Deus II. Lagoa Santa-MG, 2016.
- 9.SILVA FILHO, Jocelino Pereira da et al. OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM JUNTO AO PACIENTE COM O PÉ DIABÉTICO. *ReBIS-Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, v. 1, n. 3, 2019.
- 10.BARBOSA, Silvânia Araújo, CAMBOIM, Francisca Elidivânia de Farias. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações Temas em saúde, Volume 16, Número 3, 2016.
- 11.PONTIERI, Flavia Melo; BACHION, Maria Márcia. Crenças de pacientes diabéticos acerca da terapia nutricional e sua influência na adesão ao tratamento. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 151-160, Jan. 2010.
- 12.CUBAS, Márcia Regina et al. Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. *Fisioterapia em Movimento*, [S.l.], v. 26, n. 3, set. 2017. ISSN 1980-5918. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/fisio/article/view/21595>>. Acesso em: 07 nov. 2019. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-51502013000300019>.
- 13.MENDES, Telma de Almeida Busch et al. Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, p. 1233-1243, jun. 2011.

14. BLOCH, Katia Vergetti et al: Prevalências de hipertensão e obesidade em adolescentes brasileiros. *Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 50, supl. 19, 2016.*
15. Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. *FarmHosp 2000; 24(4): 258-266.*
16. BARROS, Maria de Fátima Alcântara et al. Impacto de intervenção fisioterapêutica na prevenção do pé diabético. *Fisioterapia em Movimento, v. 25, n. 4, 2017.*
17. BORGES, Fábio Mariano et al. Adesão e preservação do tratamento de diabetes tipo II: a relação das pessoas com o diabetes tipo II e os medicamentos. 2017.
18. TAVARES TA, Costa LJSF, Sales MLH, Moraes MM. Fatores de risco para ulceração e amputação de extremidades inferiores em portadores de diabetes mellitus. *Rev Brasileira em Promoção da Saúde. 2016; 29(2), 278-287.* <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/4268/pdf>. Acesso: em 12/10/2018.
19. CARVALHO, Ana Flávia Machado de et al. Efeitos da terapia a laser de baixa intensidade e ácido graxo essencial de *Calendula officinalis* no processo de reparo de úlceras em pé diabético. 2016.
20. ROMUALDO, Suélen Hubner; DE SOUZA VASCONCELO, Tatiane Lima; LUGÃO DE SOUZA, Flávia dos Santos. Prevenção e cuidado do pé diabético: uma questão de saúde pública, sob a visão da enfermagem. *REMAS - Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 134-154, out. 2016. ISSN 1983-0173.* Disponível em: <http://faculadadedofuturo.edu.br/revista1/index.php/remas/article/view/36/22>. Acesso em: 13 Set. 2019.
21. AQUINO, SIBILUANE. Influência do autocuidado na qualidade de vida do portador de diabetes Mellitus tipo II. 2017.
22. MACHADO, A. P. M. C.; SANTOS, A. C. G.; CARVALHO, K. K. A.; GONDIM, M. P. L.; BASTOS, N. P.; ROCHA, J. V. S.; VERSIANI, O. A.; ARAUJO, M. T. M.; FILHO, F. G. B.; MOREIRA, J. C.; SÁ, F. A.; LIMA, B. A. L.; PESSOA, I. A.; RUAS, J. P. P.; PRINCE, K. A. DE. Avaliação da adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus e seus fatores associados. *Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 19, p. e565, 12 mar. 2019.*
23. RIBEIRO, Valeria Silva Nunes; CAVALCANTE, Maria Janaína. Pé diabético: conhecimento e adesão às medidas preventivas. *Revista científica da escola de saúde de goiás-RESAP, v. 4, n. 2, 2018.*
24. RABELO, Samara Eliane et al. Adesão ao tratamento entre pessoas com diabetes mellitus e a qualidade do cuidado na atenção básica de saúde. 2017.
25. DIAS, Ernandes Gonçalves et al. Comportamentos de pacientes com Diabetes Tipo 2 sob a perspectiva do autocuidado. *Journal of Health Sciences, v. 19, n. 2, p. 109-113, 2018.*
26. CISNEROS, Lúcia L. Avaliação de um programa para prevenção de úlceras neuropáticas em portadores de diabetes. *Rev. bras. fisioter. São Carlos, v. 14, n. 1, p. 31-37, Feb. 2010.* Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-3552010000100006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-3552010000100006&lng=en&nrm=iso). accesson 10 Sept. 2019.
27. MATOS, Elizete Lúcia Moreira; DE FREITAS MUGIATTI, Margarida Maria Teixeira. *Pedagogia Hospitalar: a humanização integrando educação e saúde.* Editora Vozes Limitada, 2017.
28. LÓPEZ, D.A. Caracterização do Processo de Cicatrização em Úlceras do Pé Diabético Baseado na Produção de Espécies Reativas de Oxigênio. *Journal of Diabetes Research, v. 2018, 2018.*
29. ROSSI, Vilma Elenice Contatto; DA SILVA, Ana Luiza; FONSECA, Gabrieli Stéphanly Silva. Adesão ao tratamento medicamentoso entre pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro, v. 5, n. 3, 2016*
30. SALCI, Maria Aparecida; MEIRELLES, Betina Hörner Schlindwein; DA SILVA, Denise Maria Vieira Guerreiro. Prevenção das complicações crônicas do diabetes mellitus à luz da complexidade. *Revista Brasileira de Enfermagem, v. 70, n. 5, p. 1048-1055, 2017.*

## Artigo de Revisão

# BACULOVÍRUS: UM VÍRUS VERSÁTIL USADO NO CONTROLE BIOLÓGICO E COMO VETOR DE EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS APLICADAS NA SAÚDE HUMANA

## *BACULOVIRUS: A VERSATILE VIRUS USED IN BIOLOGICAL CONTROL AND HETEROLOGOUS PROTEIN EXPRESSION APPLIED ON HUMAN HEALTH*

Gustavo Vieira Dantas<sup>1</sup>, Túlio César Ferreira<sup>1</sup>

1. Programa de Iniciação Científica do Centro Universitário ICESP, Brasília – DF, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** revisar a história, morfologia, o ciclo de vida de infecção do baculovírus no inseto hospedeiro e finalmente as aplicações de expressão mediada por baculovírus no controle de pragas e terapia gênica em células de mamíferos. **Fonte de dados:** o desenvolvimento desse trabalho consistiu em uma revisão de literatura. As bases de dados utilizadas foram: SciELO e PubMed, onde foram feitas buscas por artigos e livros referentes ao baculovírus com enfoque na sua morfologia, ciclo de replicação e aplicações biotecnológicas na área de saúde. Adotou-se como critério inicial para seleção a utilização das palavras-chaves “baculovirus”, “baculovirus life cycle”, “gene therapy”, “baculovirus applications” e “aplicações biotecnológicas”. **Resultados:** nas últimas décadas, com o avanço da biologia molecular, os baculovírus evoluíram de um simples vírus de insetos, usados até então apenas no controle biológico de pragas agrícolas, para ferramentas biotecnológicas versáteis, que podem ser usadas para infectar células de insetos e também transduzir células de mamíferos para a expressão de uma grande variedade de proteínas heterólogas. **Conclusão:** o baculovírus surgiu como um novo vetor para a entrega de genes. Além disso, o uso da transferência de genes mediada por baculovírus foi consideravelmente expandida para triagem de medicamentos, exibição de genes eucarióticos, terapia de câncer, engenharia de tecidos, vacinas e outras aplicações.

**Palavras-chave:** aplicação de baculovírus na biotecnologia; terapia gênica; vetores virais.

### ABSTRACT

**Objective:** to review the history, morphology, life cycle of baculovirus infection in the host insect, and finally as applications of baculovirus-mediated expression in pest control and gene therapy in mammalian cells. **Data source:** the databases used were: SciELO and PubMed, where were searched for articles and books related to baculovirus focusing on its morphology, replication cycle, and biotechnological applications in health subjects. It was adopted as initial criteria for selecting the keywords: “baculovirus”, “baculovirus life cycle”, “gene therapy”, “baculovirus applications” and “biotechnological applications”. **Results:** in recent decades, with the advancement of molecular biology, baculovirus has evolved from a simple insect virus used only in biological control of agricultural pests, to versatile biotechnological tools that can be used to infect insect cells and also transducing mammalian cells for the expression of a wide variety of heterologous proteins. **Conclusion:** therefore, baculovirus has emerged as a new vector for gene delivery. Also, the use of baculovirus-mediated gene transfer has been considerably expanded for drug screening, eukaryotic gene display, cancer therapy, tissue engineering, vaccines, and other applications.

**Keywords:** baculovirus application in biotechnology; gene therapy; viral vectors.

Contato: Túlio César Ferreira, e-mail: [tulio.ferreira@icesp.edu.br](mailto:tulio.ferreira@icesp.edu.br)

Enviado:	Nov/2019
Revisado:	Mar/2020
Aceito:	Mai/2020

## INTRODUÇÃO

A história da descoberta dos baculovírus data a partir do desenvolvimento da indústria da seda que ocorreu há mais de 5000 anos na China antiga. Os baculovírus são agentes infecciosos que estão disseminados em vários organismos dentro das classes dos artrópodes. Embora exista uma grande variedade de alvos do baculovírus, os mais estudados são aqueles que causam doenças em pragas comuns (MARTIGNONI; IWAI, 1986).

Atualmente existem mais de 700 espécies de baculovírus até então isoladas e catalogadas (HERNIOU; JEHLE, 2007). No entanto, somente cerca de 50 espécies tiveram seus genomas sequenciados. A família Baculoviridae atualmente é subdividida com base em evidências filogenéticas e características moleculares em quatro gêneros distintos: Alphabaculovirus, Betabaculovirus, Gammabaculovirus e Deltabaculovirus (JEHLE *et al.*, 2006).

O ciclo de replicação do baculovírus dentro da célula do inseto infectado é bifásico e envolve a formação de dois tipos de virions. Os virions derivados da oclusão (ODVs) são adaptados para terem estabilidade no meio externo ao inseto hospedeiro e os virions que brotam da membrana plasmática (BVs), que não estão ocluídos, são, portanto, responsáveis pela disseminação sistêmica dentro do inseto hospedeiro e consequente morte do inseto (PASSARELLI; GUARINO, 2007).

Os baculovírus apresentam uma grande diversidade de aplicações biotecnológicas de interesse econômico, como, por exemplo, expressão de proteínas heterólogas. No entanto, inicialmente o uso de baculovírus foi considerado como inseticida biológico no controle de pragas. Esses vírus são considerados altamente virulentos, seletivos (infectam somente determinados grupos de artrópodes) e estáveis, e principalmente com baixo impacto ambiental após sua aplicação (MOSCARDI, 2011).

Embora os baculovírus possuam essa versatilidade para inúmeras aplicações, seu uso como bioinseticidas era limitada até recentemente por causa de sua ação lenta de eliminar as pragas e dificuldades técnicas para a produção comercial *in vitro*. Espera-se que duas abordagens para a aplicação mais ampla de baculovírus como biopesticidas sejam implementadas no futuro. Primeiramente, nos países onde o uso de organismos geneticamente modificados é restrito, as melhorias serão principalmente no nível dos diagnósticos, produção *in vitro* e alterações nas formulações de biopesticidas. Na segunda abordagem, a capacidade dos baculovírus matar as pragas pode ser aumentada por modificações genéticas do seu genoma introduzindo nele genes de outros patógenos naturais (SZEWCZYK *et al.*, 2006).

Outra limitação prática no que diz respeito ao uso de baculovírus é que esse vírus possui várias desvantagens como vetores de terapia genética. Uma delas é que o baculovírus induz uma expressão transitória nas células de mamíferos. *In vivo*, a expressão do transgene tipicamente decresce no 7º dia e desaparece 14º dia. A duração da expressão do transgene *in vitro* usando baculovírus é significativamente menor do que a expressão mediada por vetores retrovirais, lentivirais e AAV (AIRENNE *et al.*, 2000; LEHTOLAINEN *et al.*, 2002).

No entanto, a biotecnologia tem avançado muito em todas as áreas de estudo e com diferentes abordagens, e cada vez mais se observa o uso do baculovírus em aplicações além da produção de proteínas em células de insetos. Essas abordagens incluem o desenvolvimento de estratégias para exibição de peptídeos e proteínas heterólogas em

partículas de vírus e a inserção de cassetes de expressão de mamíferos em baculovírus para expressar genes de maneira altamente eficiente em uma grande variedade de células de mamíferos. Os baculovírus também possuem a capacidade de transduzir uma grande variedade de linhagens de células de mamíferos, humanas ou não (HU, 2008), com diferentes propósitos, tais como expressão de genes terapêuticos a serem usados no tratamento de câncer (WANG *et al.*, 2006), lesão por isquemia e reperfusão (IRI) em órgãos transplantados (HITCHMAN *et al.*, 2011), regeneração tecidual (WANG *et al.*, 2005) e como veículo de vacinas (HU, 2008; MADHAN; PRABAKARAN; KWANG, 2010).

Assim, o uso de baculovírus pode ser um método alternativo de fornecer genes terapêuticos a serem utilizados em diversas patologias e principalmente permanecendo confinados aos órgãos-alvos. Como os genes do BV que possuem essas funções nas células de insetos não são expressos, nas células de mamíferos, é pouco provável que a infecção por BV afete as células alvo. Isso é um critério crucial para os protocolos que são empregados nas terapias que envolvem apenas a correção de um defeito genético, e não levar à morte celular das células-alvos (STANBRIDGE; DUSSUPT; MAITLAND, 2003).

## METODOLOGIA

O desenvolvimento desse trabalho consistiu em uma revisão de literatura, com busca, em sites científicos como o SciELO e PubMed, por artigos e livros referentes ao baculovírus com enfoque na sua morfologia, ciclo de replicação e aplicações biotecnológicas na área de saúde. A revisão de artigos realizada adotou como critério inicial para seleção a utilização das palavras-chaves em inglês: "baculovirus", "baculovirus life cycle", "gene therapy", "baculovirus applications" e em português "aplicações biotecnológicas". Foram utilizados, na seleção, artigos publicados em línguas inglesa e portuguesa no período compreendido entre 2005 e 2019. Estudos originais não restritos ao intervalo pré-estabelecido de seleção também foram utilizados, em decorrência de seu valor como referência. Foram filtrados 90 artigos científicos e, após uma revisão minuciosa, foram selecionados 86 artigos relevantes para o estudo.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### Um breve histórico e propriedades morfológicas dos Baculovírus

Os baculovírus são agentes infecciosos que estão disseminados em vários tipos de organismos tais como insetos e camarões. Embora exista uma grande variedade de alvos do baculovírus, os mais estudados

são aqueles que causam doenças em pragas comuns como os insetos (MARTIGNONI; IWAI, 1986).

A história da descoberta dos baculovírus data a partir do desenvolvimento da indústria da seda que ocorreu na China antiga, a mais de 5000 anos atrás. Desde então, a cultura do bicho-da-seda se espalhou por toda a Ásia chegando ao Japão por volta de 300 anos dC e à Europa em torno de 550 anos dC. Como em qualquer indústria agrícola, muitos problemas ocasionaram uma variedade de doenças, comprometendo a economia local. Com o surgimento de novas ferramentas de análises, tal como a microscopia de luz, uma característica típica de um dos tipos de doenças foi identificada. Foi observada a presença de corpos de oclusão (OB) que são estruturas altamente refratárias e sintomáticas nos insetos afetados pelo agente infeccioso. Essas estruturas apresentavam-se em forma poliédrica e foi em meados do século XIX que essas constatações levaram à nomenclatura das doenças associadas a essas estruturas, denominadas então como poliedroses (ROHRMANN, 2019).

Embora tenha sido sugerida a presença de partículas infecciosas dentro dos corpos de oclusão (OB), somente no final da década de 1940 a presença de uma partícula completa de um vírus em estrutura de bastonete foi definitivamente demonstrada por meio da microscopia eletrônica (BERGOLD, 1947). Conseqüentemente, anos mais tarde, duas doenças de poliedrose foram diferenciadas: aquelas em que os corpos de oclusão estavam no citoplasma da célula hospedeira do animal infectado, denominadas poliedroses citoplasmáticas (CPVs) e aquelas em que as estruturas poliédricas se desenvolviam nos núcleos, denominadas poliedroses nucleares (NPVs) (XEROS, 1952).

Os NPVs são descritos como em forma de bastonetes, cujo material genético é o DNA, enquanto os CPVs possuem capsídeos de estrutura icosaedral e foram inseridos na família Reoviridae (gênero *Cypovirus*), na qual estão inseridas partículas virais cujo genoma é constituído de fitas duplas de RNA segmentadas (VAN OERS; VLAK, 2007).

Na década de 1920, foi descrita uma segunda categoria de baculovírus cujas características são dadas pela presença de OBs em forma helicoidal, pequenos e granulares (PAILLOT, 1926), assim denominada vírus da granulose (GV). A morfologia observada nos OBs desses vírus foi um critério crucial para a divisão em dois grandes grupos de vírus: Nucleopoliedrovírus (NPV) e Granulovírus (GV) (Figura 1).

No entanto, com os avanços das técnicas de biologia molecular outros critérios para subdivisão das

diferentes categorias de vírus foram utilizados. A terminologia para esses vírus passou por uma série de nomes, incluindo Borrelinavirus, Bergoldiavirus, Smithiavirus, Moratorvirus e Vagoiavirus até que, no início dos anos 70, a nomenclatura foi alterada e unificada dando origem então à família Baculoviridae (VAGO *et al.*, 1974). Os baculovírus são representados por um grande e diversificado grupo de vírus patogênicos para artrópodes, principalmente insetos das ordens Lepidoptera, Hymenoptera e Diptera. Mais de 700 baculovírus diferentes já foram isolados de invertebrados e relatados na literatura (HERNIOU; JEHLE, 2007).

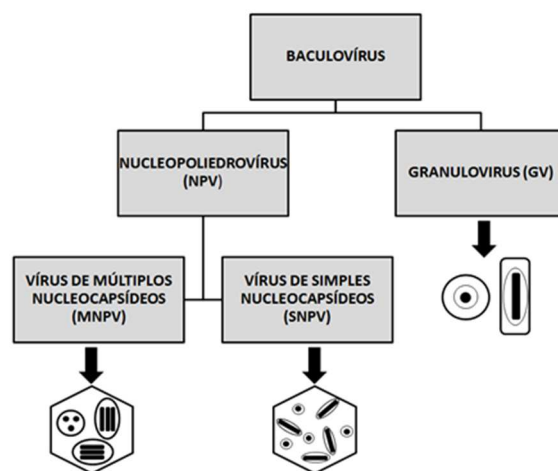


Figura 1. Representação esquemática da classificação dos baculovírus em Nucleopoliedrovírus (NPV) com as subdivisões em Vírus de Múltiplos Nucleocapsídeos (MNPV) e Vírus de Simples Nucleocapsídeos (SNPV) e Granulovírus (GV).

Os múltiplos vírus NPV são incorporados em OBs, que variam em suas dimensões podendo ter tamanhos que vão de 0,15 µm até 15 µm de comprimento, enquanto os grânulos (GV) são menores, aproximadamente 0,3 x 0,5 µm (largura x comprimento), e tipicamente contêm apenas um único vírion, ou raramente dois ou mais virions (HERNIOU *et al.*, 2012). Os nucleocapsídeos do baculovírus possuem um diâmetro que varia entre 30 a 60 nm e comprimento de 250 a 300 nm (Figura 1).

Essas estruturas estão inseridas dentro de um envelope para formar um vírion (partícula viral completa) (HERNIOU *et al.*, 2012). Duas formas distintas de virions são produzidas durante o processo de infecção: vírus extracelular que brota da membrana plasmática da célula infectada para o meio extracelular, o qual possui estruturas denominadas peplômeros (contendo, por exemplo, a glicoproteína GP64 e a proteína-F), sendo envelopados individualmente (*budded virus-BV* ou *extracellular virus-ECV*); e virions derivados de OB (ODVs). Ambos possuem genótipos idênticos, no entanto, possuem fenótipos distintos (Figura 2).

Embora os BVs e ODVs possuam o mesmo nucleocapsídeo, eles diferem entre si pela diferente

origem de seus envelopes (MCWILLIAM, 2007). Os envelopes do BV são derivados de membranas plasmáticas modificadas pelo brotamento do nucleocapsídeo, enquanto os envelopes dos ODVs são formados a partir de membranas montadas dentro da região nuclear da célula infectada. Os BVs consistem em apenas um único nucleocapsídeo rodeado por um envelope, enquanto ODVs inseridos dentro dos OBs que possuem nucleocapsídeos únicos (S) ou múltiplos (M) são referidos como NPVs únicos (SNPVs) ou NPVs múltiplos (MNPVs), respectivamente (IKEDA; HAMAJIMA; KOBAYASHI, 2015) (Figura 2).

Os nomes das diferentes espécies de baculovírus são dados adicionando as iniciais dos nomes dos insetos de onde eles foram isolados inicialmente, tais como *Autographa californica* MNPV (AcMNPV), *Bombyx mori* NPV (BmNPV) e *Anticarsia gemmatalis* MNPV (AgMNPV), os quais foram isolados pela primeira vez a partir da alfafa looper (*A. californica*), bicho-da-seda (*B. mori*) e mariposa-cigana (*L. dispar*), respectivamente (THEILMANN *et al.*, 2005; JEHLE *et al.*, 2006). O mesmo ocorre com os representantes da classe GV, tais como *Agrotis segetum* GV (AgseGV); *Choristoneura occidentalis* GV (ChocGV); *Cryptophlebia leucotreta* GV (CrleGV). No entanto, este método de nomenclatura ocasionalmente cria confusão, pois os baculovírus podem possuir uma grande diversidade de hospedeiros ou ainda quando insetos são permissivos a infecções por múltiplas espécies de baculovírus (JEHLE *et al.* 2006).

(THEILMANN *et al.*, 2005). Cerca de 50 espécies já tiveram seus genomas sequenciados (bases de dados do NCBI). A família Baculoviridae atualmente é subdividida com base em evidências filogenéticas e características moleculares em quatro gêneros distintos: Alphabaculovirus (nucleopoliedrovírus de lepidoptera), Betabaculovirus (granulovírus de lepidópteros), Gammabaculovirus (nucleopoliedrovírus de himenópteros) e Deltabaculovirus (nucleopoliedrovírus de dípteros) (JEHLE *et al.* 2006). Os vírions do gênero Alphabaculovirus são designados como únicos (S) ou múltiplos (M) dependendo do número de nucleocapsídeos por ODV (vírus derivados da oclusão), enquanto os dos gêneros delta e gammabaculovírus normalmente contêm um único nucleocapsídeo por ODV (VOLKMAN; SUMMERS, 1977).

### Ciclo de replicação viral

O ciclo de replicação do baculovírus dentro da célula do inseto infectado é caracterizado por ser bifásico e envolve a formação de dois tipos de vírions, os quais são produzidos em fases distintas do ciclo de infecção. Os ODVs são adaptados para terem estabilidade e viabilidade no meio ambiente externo ao inseto hospedeiro e os vírions que brotam da membrana plasmática (BVs), que não estão ocluídos e são, portanto, responsáveis pela disseminação sistêmica de célula a célula dentro do inseto. Além disso, o ciclo de replicação do vírus é dividido em três fases consecutivas de acordo com a programação da expressão gênica (imediate-precoce/precoce; tardia e muito tardia) (PASSARELLI; GUARINO, 2007).

O processo de infecção viral pelo baculovírus se inicia quando as larvas de insetos ingerem os corpos de oclusão presentes nas folhas dos vegetais (KEDDIE; APONTE; VOLKMAN, 1989). Os ODVs são embebidos em uma matriz proteica composta principalmente pela proteína poliedrina, a qual é expressa na fase muito tardia do ciclo de infecção. Quando os ODVs entram em contato com as condições alcalinas presentes no intestino médio do inseto, o corpo de oclusão se dissolve ocorrendo a liberação dos ODVs, e a matriz proteica de poliedrina é, então, degradada por proteinases presentes no intestino do inseto ou por aquelas que estão associadas aos vírions (WANG; GRANADOS, 1997). Em seguida, os ODVs se aderem à microvilosidade da bordadura em escova das células epiteliais colunares do intestino médio do inseto.

Os ODVs possuem um conjunto de proteinases específicas associadas ao envelope, chamadas de fatores de infectividade *per os* (*pif*), que medeiam o ancoramento do vírus aos receptores localizados na superfície da membrana das células epiteliais

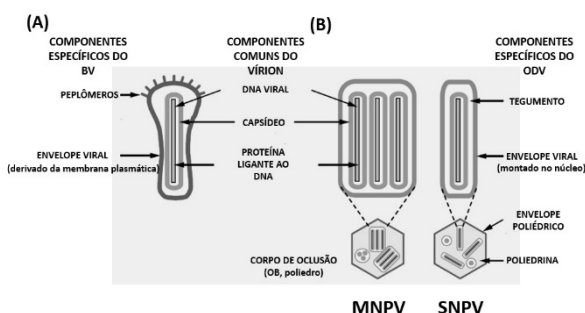


Figura 2. Representação dos dois fenótipos distintos de NPV produzidos durante a infecção de lepidópteros por NPV. (A) Vírus brotado (BV). (B) Vírus Derivado da Oclusão (ODV). BVs e ODVs possuem genótipos idênticos, mas fenótipos diferentes devido a origens distintas do envelope. MNPV, com múltiplos nucleocapsídeos em um envelope; SNPV com um único nucleocapsídeo em um envelope. Adaptado de Ikeda; Hamajima; Kobayashi (2015).

O processo de replicação viral ocorre no núcleo das células infectadas e possuem material genômico na forma de DNA fita dupla e circular, cujo tamanho pode variar entre 80 a 180 Kpb de extensão, codificando entre 100 a 180 proteínas diferentes



(HORTON; BURAND, 1993; KIKHNO *et al.*, 2002). Posteriormente, a entrada do vírus ocorre através da fusão da membrana do envelope viral com as microvilosidades de células epiteliais (via não endocítica), seguida pela liberação dos nucleocapsídeos na região citoplasmática, descapsidação e liberação do DNA viral nu (OHKAWA; VOLKMAN; WELCH, 2010).

Uma vez atingido o núcleo, o processo de transcrição dos genes virais imediato-precoces/precoces inicia-se com auxílio da RNA polimerase da célula hospedeira (até 6 h pós-infecção). Esses genes codificam principalmente para proteínas transativadoras necessárias para uma subsequente expressão de genes virais e também para provocar um distúrbio da atividade normal da célula hospedeira (PASSARELLI; MILLER, 1993).

O processo de transição da fase precoce para a fase tardia da infecção é marcado pelo início da replicação do DNA viral que ocorre dentro de 6h a 18h após a etapa de infecção, juntamente com o início da atividade de uma RNA polimerase codificada pelo vírus (GRULA; BULLER; WEAVER, 1981). Este último processo iniciará com uma cascata ordenada de expressão de genes necessários para a formação de componentes virais na etapa de montagem de novos nucleocapsídeos. Os nucleocapsídeos recém-montados são, então, direcionados do núcleo para a membrana plasmática, onde ocorrerá o brotamento dos virions (BV) (PASSARELLI, 2012).

Os BVs fazem parte da etapa de infecção secundária, portanto, uma vez liberados por brotamento, eles são transportados por toda a hemolinfa para infectar novas células, levando a uma infecção sistêmica. Depois de entrar nas células-alvo, o processo de infecção é semelhante ao que acontece na infecção primária, onde os nucleocapsídeos são direcionados para o núcleo para que ocorra a replicação do DNA e subsequente expressão das proteínas virais. A fase muito tardia da infecção (18h após a infecção) inicia com a expressão de proteínas que constituem a matriz dos ODVs (MONTEIRO *et al.*, 2012).

O final do ciclo de infecção secundário ocorre com a infecção de vários tecidos e lise celular, culminando na morte e liquefação das larvas, e finalmente a disseminação de ODVs para o meio ambiente, onde podem permanecer estáveis e viáveis por vários anos até serem ingeridos por novas larvas (VOLKMAN; SUMMERS, 1977). Portanto, os ODVs embutidos em OBs desempenham um papel na transmissão horizontal viral, que ocorre de insetos para insetos, enquanto os BVs são responsáveis pela transmissão viral de célula a célula dentro da larva do

inseto infectado. Diferente do que acontece com os ODVs, onde a entrada do baculovírus se dá por fusão de membranas, os BVs entram nas células por meio da endocitose (KATOU; IKEDA; KOBAYASHI, 2006; LONG *et al.*, 2006).

## Aplicações do Baculovírus

### *Uso dos baculovírus como inseticidas de lavouras.*

Atualmente, os vírus da granulose e os vírus da poliedrose nuclear apresentam diversas aplicações de interesse econômico como modelo de expressão de proteínas heterólogas, mas inicialmente foi considerado para uso como inseticidas biológicos no controle de pragas. Esses vírus são considerados altamente virulentos, seletivos e estáveis, e principalmente com baixo impacto ambiental após sua aplicação, pois são altamente específicos para seus insetos hospedeiros, ou seja, não afetam outros artrópodes, incluindo predadores de pragas e parasitóides, vertebrados, plantas e biosfera (MOSCARDI, 2011).

Existe uma grande rigorosidade em vários países no que diz respeito à regulamentação da fabricação, registro e uso de pesticidas, o que resulta em custos mais altos e escassez dessas ferramentas em alguns casos. Muitas dessas espécies de insetos, que incluem algumas pragas da agricultura, tornaram-se difíceis de serem controladas devido ao desenvolvimento de resistência aos inseticidas químicos. A produção em larga escala e o uso frequente de inseticidas têm causado seu acúmulo nos ecossistemas, resultando em contaminação ambiental e toxicidade para muitas espécies diferentes, incluindo seres humanos. A disseminação da resistência a inseticidas também ameaça a eficácia dos inseticidas atualmente utilizados (FRENCH-CONSTANT, 2013; RANSON *et al.*, 2010; RIVERO *et al.*, 2010). Muitos estudos demonstraram que os baculovírus, tanto GV quanto NPV, são alternativas promissoras e economicamente viáveis para produtos químicos no controle biológico de insetos (WHALON; MOTA-SANCHEZ; HOLLINGWORTH, 2008; STERNBERG; THOMAS, 2018).

O controle biológico pode ser uma prática que tem efeitos duradouros devido à persistência dos patógenos no meio ambiente (FULLER; ELDERD; DWYER, 2012). Os organismos naturais e entomopatógenos utilizados intencionalmente no controle podem se estabelecer na população de pragas e contribuir para a proteção das culturas a longo prazo. Vários patógenos, tais como fungos, nematóides, bactérias e vírus podem ser utilizados para controlar as pragas de uma forma bastante eficiente quando

aplicados de uma forma artificial como inseticidas (SAXENA, 2008; VASANTHARAJ, 2008).

O primeiro relato de uso de um baculovírus no meio ambiente, no controle de pragas, ocorreu na década de 1930 de forma acidental quando um parasitóide foi importado da Europa para os EUA e Canadá para ser utilizado no controle do mosquito da espécie *Diprion hercyniae*. Foi observado que ocorreu uma inibição efetiva do crescimento dessa praga. Neste caso, o baculovírus acidentalmente introduzido foi um NPV específico para esse inseto. Desde então, nenhuma medida de controle foi necessária contra a *Diprion hercyniae* (BIRD; ELGEE, 1957).

Geralmente são utilizadas duas estratégias alternativas de manejo de pragas: a primeira consiste na pulverização das áreas infestadas com formulações concentradas de inseticidas numa tentativa imediata de controlar a praga, ou as áreas são pulverizadas com baixas concentrações de baculovírus, levando à permanência do vírus por várias gerações de insetos (FUXA, 2004).

Embora a prática do uso de baculovírus como inseticida para a proteção de cultivos agrícolas não tenha sido tão extensa quanto se esperava, existem vários relatos de práticas bem sucedidas do uso de diferentes espécies dessa família na América Latina, tais como, *Anticarsia Gemmatalis* MNPV, *Autographa californica* MNPV\*, *Spodoptera albula* NPV, *Spodoptera sunia* NPV, *Cydia pomonella* GV, entre várias outras (HAASE; SCIOCCO-CAP; ROMANOWSKI, 2015).

### **Uso dos baculovírus como inseticidas de pragas que ocasionam problemas na saúde humana**

Embora na natureza exista uma grande diversidade de lagartas de insetos, a grande maioria delas não representa uma ameaça à saúde humana. No entanto, existem membros de 12 famílias de lepidópteros que podem ocasionar lesões em humanos e que chegam a ser bastante graves (DIAZ, 2005). No Brasil, foi constatado que as larvas da espécie *Lonomia obliqua* (Walker, 1855) (Lepidoptera: Saturniidae) causam vários acidentes (CARRIJO-CARVALHO; CHUDZINSKI-TAVASSI, 2007). Esta espécie pode causar a morte de pessoas provocada pela toxina LOPAP (protease ativadora de protrombina de *Lonomia obliqua*), liberada pelas cerdas da lagarta na pele das vítimas no momento que entram em contato, resultando em reações que variam desde irritação local a condições graves de risco de vida, como coagulopatia, insuficiência renal aguda e distúrbios hemorrágicos (GAMBORGI; METCALF; BARROS, 2006).

Devido a um grande índice de acidentes com essa lagarta e uma necessidade de controlar a

população deste inseto, muitas pesquisas foram voltadas para a busca e identificação de vários patógenos e predadores dessa lagarta, incluindo o nematóide *Hexameris sp.* (MORAES, 2002) e um baculovírus: nucleopoliedrovírus múltiplo de *Lonomia obliqua* (LoobMNPV), que foi isolado de larvas de *L. Obliqua*. Foi observado que as larvas infectadas pelo baculovírus apresentaram todos os sintomas usuais de uma infecção por este vírus, embora não tenham apresentadas as características de liquefação e melanização (WOLFF *et al.*, 2002).

Os Baculovírus também são comumente usados como vetores de expressão de uma grande variedade de proteínas recombinantes. Por meio da engenharia genética da espécie AcNPV, levou à melhoria dos baculovírus já em uso como biopesticidas (SZEWCZYK *et al.*, 2006). Essa modificação promoveu uma redução do tempo necessário para o vírus provocar a morte do inseto hospedeiro. Portanto, a atividade inseticida de baculovírus de tipo selvagem pode ser melhorada através da inserção de genes heterólogos. Muitos trabalhos já foram publicados demonstrando a expressão em baculovírus de genes que codificam toxinas específicas para insetos (por exemplo, toxinas de escorpiões, ácaros, aranhas, anêmonas do mar e *Bacillus thurengiensis*) (LAPIED *et al.*, 2008; INCEOGLU *et al.*, 2006)

### **Uso de baculovírus em tratamento terapêutico**

A terapia gênica é um método que tem como objetivo transferir um material genético para um paciente para tratar uma determinada enfermidade. Embora este conceito tenha sido definido já há muitos anos, a investigação clínica somente se iniciou na década de 1990, quando foi feito um estudo de um distúrbio de imunodeficiência no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. Desde então, cerca de 2.500 estudos clínicos foram ampliados e abrangendo uma grande variedade de patologias de caráter infeccioso, doenças neurodegenerativas e câncer (ANGUELA; HIGH, 2019).

A terapia gênica visa a expressão de genes transferidos em altos níveis, a longo prazo, e o suficiente para ser considerado terapêutico. O gene transferido geralmente consiste em uma cópia normal de um gene alterado. Outro método da terapia gênica é a supressão da expressão de um gene prejudicial, utilizando métodos de interferência de RNA (RNAi) ou de edição do próprio genoma. Essa última ferramenta para editar o genoma e corrigir o gene alterado é teoricamente possível, no entanto, não existem ensaios clínicos em andamento (KOMOR *et al.*, 2016).

Embora a terapia gênica seja uma opção bastante promissora, existe uma necessidade de

utilizar vetores adequados com baixa ou nenhuma imunogenicidade, que são mais específicos ao tecido e podem ser produzidos de uma forma mais eficiente e relativamente a baixo custo (RITTER; KUPIEC-WEGLINSKI, 2005).

Os baculovírus (BV) são modelos que atendem a todos esses requerimentos, pois, são altamente especializados para células de insetos hospedeiros e apresentam uma baixa imunogenicidade em mamíferos, com ausência de memória imunológica pré-existente após a primeira administração. O BV não possui capacidade de se replicar nas células de mamíferos e, embora alguns genes de BV sejam transcricionalmente ativos, eles são expressos em baixos níveis (HITCHMAN, 2011).

Os baculovírus possuem a capacidade de transduzir uma grande variedade de linhagens de células de mamíferos, humanas ou não (HU, 2008), com diferentes propósitos, tais como expressão de genes terapêuticos a serem usados no tratamento de câncer, como em células malignas de glioma, células PC<sub>3</sub> de câncer de próstata (WANG *et al.*, 2006; STANBRIDGE; DUSSUPT; MAITLAND, 2003), na síntese de proteínas protetoras para melhorar os efeitos da lesão por isquemia e reperfusão (IRI) em órgãos sólidos durante procedimentos de transplantes (HITCHMAN *et al.*, 2011), transferência de genes para gânglios da raiz dorsal com intuito de regeneração de células periféricas dos nervos (WANG *et al.*, 2005) e como veículo de vacinas *delivery* (revisado por MADHAN; PRABAKARAN; KWANG, 2010, HU 2008; AOKI *et al.*, 1999).

Assim, a grande questão é se o uso de baculovírus pode ser um método alternativo de fornecer genes terapêuticos a serem utilizados em diversas patologias e principalmente permanecendo confinados aos órgãos-alvos. Os vírus de células de mamíferos, especificamente aqueles utilizados em terapias gênicas, dependem da maquinaria celular da célula hospedeira para completar seu ciclo de vida. Uma consequência é a possibilidade das proteínas virais interagirem com proteínas e material genético das células hospedeiras, frequentemente levando a uma interrupção do ciclo e a viabilidade da célula hospedeira. Como os genes do BV, que possuem essas funções nas células de insetos, não são expressos nas células de mamíferos, é pouco provável que a infecção por BV afete as células alvo. Isso é um critério crucial para os protocolos empregados nas terapias que envolvem a correção de um defeito genético, ao invés de ocasionar a morte celular das células-alvos, como os empregados nas terapias de tratamento de cânceres (STANBRIDGE; DUSSUPT; MAITLAND, 2003).

## Tratamento de tumores

Um dos tumores mais comuns em seres humanos é o glioma que tem a tendência a invadir o cérebro de uma forma extremamente agressiva (HOLLAND, 2000). Os gliomas são originários predominantemente dos astrócitos e são classificados de 1 a 4, de acordo com o grau de agressividade. O glioblastoma multiforme (nível 4), representa quase metade de todos os gliomas e é o tipo de tumor cerebral primário mais frequente em adultos e considerado quase incurável. Embora existam cirurgias interventivas (quimio- e radioterapia), os pacientes que possuem esse tipo de tumor geralmente morrem dentro de um período muito curto de tempo. A terapia gênica pode ser uma forma promissora para o tratamento do câncer (KOST; CONDREAY; JARVIS, 2005).

WANG *et al.* (2006) desenvolveram um vetor de baculovírus recombinante que possui a sequência reguladora da transcrição da proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Esse procedimento foi feito com o intuito de direcionar a expressão de um gene de toxina da difteria em células de glioma de rato no sentido de minimizar ainda mais os possíveis danos causados nos neurônios, mesmo sendo observado que os baculovírus pareçam ser mais propensos a infectar as células da glia do que os neurônios no cérebro (LI *et al.*, 2004).

Esse baculovírus recombinante melhorou significativamente a transdução nas células de glioma, obtendo até 96% de eficiência em ratos. Quando usado para produzir a cadeia A da toxina da difteria intracelularmente em modelo de xenoinxerto de glioma de rato, o baculovírus foi capaz de suprimir de forma eficiente o desenvolvimento tumoral. Este vetor de baculovírus contorna alguns dos problemas inerentes associados aos vetores virais de mamíferos e fornece uma opção adicional para terapia gênica do câncer (WANG *et al.*, 2006). Estudos usando o baculovírus como vetor de terapia contra o câncer pode ser amplamente explorado para outros tipos de câncer, como, por exemplo, o câncer de próstata.

Assim, o vírus parece ser um veículo adequado para aplicações que requerem expressão gênica a curto prazo. Outras vantagens dos vetores de baculovírus incluem a facilidade de obtenção de um vetor viral recombinante e purificação de grandes quantidades do vírus com altos títulos, processos que poderiam ser extrapolados para níveis farmacêuticos. No entanto, embora se tenha uma boa compreensão de todas essas características atraentes do baculovírus, o uso de terapia gênica com esse vírus ainda está em sua fase inicial, nenhuma aplicação praticamente útil na terapia de câncer ainda foi produzida em humanos (KWANG; ZENG; WANG, 2016).

## **Regeneração de gânglios nervosos**

Já é bem conhecido que os neurônios do gânglio espinhal sofrem degeneração em vários tipos de neuropatias do sistema nervoso periférico, como, por exemplo, após a transecção de um nervo periférico, onde até 40% dos neurônios DRG (gânglios da raiz dorsal) morrem de forma progressiva enquanto os neurônios que permanecem vivos mostram uma grande variedade de alterações patológicas no pericário, desde a cromatólise até a regulação positiva de citocinas, neuropeptídeos e fatores de transcrição (GROVES *et al.*, 2003).

Uma maneira de prevenir esses danos nessas terapias é fazer o uso do fator de crescimento nervoso (NGF), um polipeptídeo neurotrófico (THORNE; FREY, 2001). No entanto, esses fatores polipeptídicos utilizados em terapias são suscetíveis à proteólise e, portanto, neste tipo de terapia seriam necessárias constantes administrações, e a longo prazo. A entrega de genes de interesse terapêutico ao DRG seria outra forma de evitar mais mortes neuronais e degeneração nervosa em neuropatias periféricas (GLORIOSO; MATA; FINK, 2003a). Em estudos anteriores utilizando camundongos, foi observada que a administração intramuscular ou subcutânea de vetores virais levaram à captação dos vírus e entrega desses genes. Em particular, nestes estudos, foram usados os vírus herpes simplex (HSV) e o poliovírus (agente causador da poliomielite), que são captados pelas terminações nervosas e depois transportados através do axoplasma para o corpo celular dos neurônios no DRG (JACKSON; MESSINGER; PALMER, 2003; GLORIOSO; MATA; FINK, 2003b).

WANG *et al.* (2005) analisaram os efeitos por injeção intratecal lombar em ratos de vetores virais tais como adenovírus e baculovírus e observaram que esse método também mostrou-se bastante eficaz de administração para transferência *in vivo* de genes para o DRG. Essa é uma abordagem simples e relativamente não invasiva que pode ser aplicável à entrega repetida de genes no sistema nervoso periférico. Esse método pode estimular o crescimento de nervos que foram lesionados, e também possui um grande potencial para outras aplicações clínicas no sistema nervoso periférico, tais como tratamento de neuropatia diabética, proteção contra a degeneração de neurônios no DRG ocasionados por mutações genéticas e alívio de dores ocasionadas por neuropatias, lesão neural, inflamação ou invasão tumoral. Portanto, esses autores observaram que o baculovírus também poderia migrar por transporte axonal para os corpos celulares neuronais depois de ser internalizado nos terminais nervosos. Essas

descobertas corroboram com a hipótese de que os baculovírus são capazes de infectar neurônios adultos no DRG.

## **Tratamento contra lesão por isquemia e reperfusão (IRI)**

A isquemia caracteriza-se pela falta de suprimento sanguíneo a um órgão, o que resulta em dano ou disfunção dos tecidos pela falta de oxigênio, glicose e outros nutrientes transportados pela corrente sanguínea. Isso faz com que o tecido se torne hipóxico ou, sem nenhum oxigênio situação de anóxia, e pode resultar em acúmulo de resíduos metabólicos. Contudo, a restauração do fluxo sanguíneo após um período de isquemia pode ser ainda mais prejudicial do que a isquemia inicial e é a causa principal da lesão por isquemia e reperfusão (IRI) (DEVARAJAN, 2006). IRI pode reduzir de forma bastante significativa as chances de recuperação em todos os tipos de transplante de órgãos sólidos e é um problema clínico muito comum com incidência crescente e com sérias consequências (DEVARAJAN, 2006).

No entanto, as células possuem um grande número de genes com atividade protetora cuja expressão é aumentada em situações em que a célula é ameaçada por estímulos prejudiciais e as protege inibindo a apoptose e respostas inflamatórias, como, por exemplo, a superóxido dismutase (SOD) e genes membros da família de células B2 de linfoma (Bcl2). Por exemplo, a enzima antioxidante SOD degrada os radicais superóxidos que são tóxicos e, portanto, protege as células contra níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (VALDIVIA *et al.*, 2009) e as proteínas bcl-2 que desempenham um papel central no bloqueio da apoptose (LOPEZ-NEBLINA; TOLEDO; TOLEDO-PEREYRA, 2005). O vírus AcMNPV é capaz de transduzir uma grande diversidade de células de mamíferos. Isso sugere que o vírus pode ser útil, também, para a entrega de genes protetores para melhorar os efeitos da IRI em órgãos sólidos durante procedimentos de transplantes (HITCHMAN, 2011).

## **Uso com vacina**

A vacinação é uma maneira eficiente de prevenir a ocorrência de muitas doenças infecciosas em humanos. Em decorrência do avanço na área de doenças infecciosas e do melhoramento e desenvolvimento de vacinas mais eficazes, tornou possível o melhor controle da propagação dessas doenças. No entanto, observa-se um possível perigo iminente de patógenos reemergentes, o que insere um problema sério e ameaça à saúde pública. Entre os tipos de vacinas disponíveis no mercado, as vacinas inativadas são geralmente consideradas mais seguras

e com estabilidade considerável. Devido a sua natureza inativa, essas vacinas são administradas em pessoas com sistema imunológico enfraquecido sem ter uma complicação mais grave decorrente de uma infecção oportunista. No entanto, as respostas imunes induzidas por esse tipo de vacina são principalmente de caráter humoral, sendo necessária imunizações repetidas para otimizar a imunidade à doença alvo (BAXTER, 2007).

Outra estratégia é o uso de vacinas vivas atenuadas, que são mais eficazes na indução da resposta imune. Os principais riscos dessas vacinas são uma possível reversão e recombinação com cepas circulantes de patógenos, como também ocorrer uma incompatibilidade da vacina com indivíduos imunocomprometidos, idosos, doentes crônicos e gestantes (AMANNA; SLIFKA, 2009). As vacinas de subunidades recombinantes, por outro lado, geralmente podem ser usadas independentemente do estado de saúde, mas possuem outras desvantagens, tais como a necessidade do uso de adjuvantes para melhorar a imunogenicidade além da dificuldade de purificação devido à natureza hidrofóbica dos antígenos. Sendo esse último fator o que reduz o custo-benefício da produção da vacina (KUMBHANI *et al.*, 2007).

Os vetores de vacinas virais surgiram da década de 1980 e apresentam um perfil de segurança mais favorável em relação às vacinas derivadas de agentes infecciosos vivos atenuados e também possuem uma melhor capacidade de imunogenicidade em relação às vacinas inativadas. Os vetores de vacinas virais têm a capacidade de apresentar os antígenos desejados em sua conformação nativa, levando a uma resposta imunogênica mais forte com consequente manutenção de níveis mais altos de expressão de genes em comparação com as vacinas de DNA (DRAPER *et al.*, 2008).

Embora os tipos de vacinas mencionados anteriormente apresentem uma série de vantagens, existem algumas considerações para o uso dessas vacinas em humanos tais como, uma imunidade pré-existente do vetor que pode ter um sério impacto na eficácia da vacina e também transgenes com tamanhos muito grandes podem ocasionar uma instabilidade genética comprometendo assim o rendimento. Na tentativa de contornar os problemas de imunidade do vetor preexistente, foram desenvolvidos vetores a partir de vírus recombinantes de origem não humana. Dessa forma, é possível evitar a neutralização do vetor viral por anticorpos preexistentes. Nos últimos anos, tem-se observado um número crescente de estudos do baculovírus como veículo de produção e entrega de vacinas. Esses

estudos apontam que uso de baculovírus aparentam ser bastante promissores (PREMANAND; WEE; PRABAKARAN, 2018).

Dentre os vários baculovírus, o AcMNPV é o mais amplamente estudado. AOKI *et al.* (1999) demonstraram que um baculovírus recombinante que expressa a glicoproteína gB do vírus da pseudo-raiva induz anticorpos contra essa proteína em camundongos. ABE *et al.* (2003) mais tarde, provaram que a imunização de camundongos com um baculovírus que expressa a hemaglutinina (HA) do vírus influenza via administração intranasal provocou respostas imunes inatas e forneceu aos ratos um alto nível de proteção contra um vírus influenza. As respostas imunes mediadas por baculovírus também podem ser desencadeadas pelo antígeno exibido na superfície do envelope viral. Usando a técnicas de exibição de superfície da proteína circunsporozóita de *Plasmodium berghei* (PbCSP), um parasita causador da malária em determinados roedores e uma subsequente imunização dos roedores pelo baculovírus modificado induziram altos níveis de anticorpos e células secretoras de IFN- $\gamma$  contra a PbCSP e protegeram cerca de 60% dos camundongos (YOSHIDA *et al.*, 2003). Em um trabalho recente desenvolvido por IYORI *et al.* (2017), foi desenvolvido um baculovírus otimizado para a produção de vacina contra esporozóide causador de malária em camundongos também com resultados bastante promissores. Portanto, tem-se verificado um aumento cada vez mais significativo de desenvolvimento de vacinas usando o baculovírus como veículo de expressão de antígenos, o que leva a crer que ele pode ser considerado como uma excelente plataforma de expressão heteróloga direcionadas para vacinação (PREMANAND; WEE; PRABAKARAN, 2018).

### Limitações do uso de Baculovírus como sistema de expressão heterólogo

Uma grande limitação do uso de BEVS para expressão heteróloga é que a infecção de células de insetos por baculovírus resulta em morte e lise celular, o que limita a expressão de proteínas baculovirais em uma janela de tempo entre o início da expressão gênica viral tardia e o tempo da morte da célula, o que compromete muito o rendimento da produção de proteínas de interesse biotecnológico (BLISSARD; ROHRMANN, 1990).

Assim, a expressão proteica é tipicamente restrita a três dias após a infecção das células de insetos. Além disso, a via de secreção de proteínas das células dos insetos fica comprometida durante as fases posteriores à infecção com o baculovírus, o que limita o grau de secreção de proteínas recombinantes. O

comprometimento da via secretória é causado, pelo menos até certos níveis, pelo acúmulo de grandes quantidades das enzimas quitinase e catepsina (uma protease) que são codificadas pelo vírus na via secretória (THOMAS *et al.*, 1998). Após a lise, a catepsina viral é liberada no sobrenadante da cultura e pode degradar as proteínas recombinantes após ser ativada pelo tratamento com reagentes caotrópicos como SDS ou pH baixo. Para minimizar os impactos negativos da quitinase e catepsina do baculovírus no rendimento e integridade das proteínas das vias secretoras, alguns vetores de baculovírus sem quitinase e catepsina têm sido desenvolvidos e otimizados nos últimos anos (KABA *et al.*, 2004).

Ultimamente, várias vacinas recombinantes têm sido produzidas no BEVS (ZHANG; MURHAMMER; LINHARDT, 2002), mas esta plataforma não é usada para produzir glicoproteína terapêutica, pois a maioria delas exige complexos padrões de glicosilação típicos de humanos que as linhagens celulares de insetos usadas no BEVS são incapazes de fornecer (STEELE *et al.*, 2017). Outro problema é que alguns sistemas de células de insetos produzem N-glicanos com epítopos imunogênicos. Nos últimos 20 anos, esses problemas foram enfrentados no intuito de obter plataformas de glicoenengenharia capazes de produzir N-glicanos não imunogênicos (GEILER; MABASHI-ASAZUMA; JARVIS, 2015).

Os baculovírus também possuem desvantagens como vetores de terapia genética, já que possui uma expressão transitória nas células de mamíferos. *In vivo*, a expressão do transgene é totalmente nula após 14 dias do início da transfecção. A duração da expressão de transgene *in vitro* usando baculovírus é significativamente menor que a expressão mediada por vetores retrovirais, lentivirais e AAV (AIRENNE *et al.*, 2000; LEHTOLAINEN *et al.*, 2002).

Os vetores baculovirais diferem principalmente dos outros vetores virais no tempo em que os genes transportados podem persistir no núcleo hospedeiro. No caso de vetores retrovirais, lentivirais e adenovirais, o DNA viral pode permanecer no núcleo, tanto de forma integrada como episomal, por um período mais longo. De fato, trabalhos anteriores já demonstraram que o DNA baculoviral persiste nos núcleos das células de mamíferos transduzidas no máximo por 48 h, portanto, sendo considerado um período muito curto para uma expressão otimizada (TJIA *et al.*, 1983).

Outra desvantagem do uso de baculovírus como vetor de terapia genética é a inativação pelo sistema complemento. O contato entre baculovírus e o sistema complemento sérico resulta na rápida inativação de virions em brotamento. Existem várias

modificações necessárias para reduzir o efeito negativo do complemento na transdução mediada por baculovírus. No entanto, o sistema de complemento não é um problema apenas para o baculovírus. É também uma barreira potente à administração *in vivo* de outros sistemas de entrega de genes, como lipossomas, retrovírus murinos e vários complexos de DNA sintético (HU, 2008).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema de expressão de baculovírus (BV) em células provou ser uma ferramenta extremamente valiosa para produção de proteínas recombinantes. Melhorias contínuas no desenho vetorial e simplificação das técnicas de isolamento de vírus recombinantes, combinada com a relativa facilidade de culturas de pequena e grande escala de células, resultaram em amplo uso desse sistema. Muitos laboratórios estão começando a automatizar a produção de um grande número de vírus e esquemas de produção de proteínas usando métodos avançados de clonagem, manuseio robótico de líquidos e instrumentos de purificação de proteínas.

Embora existam várias limitações e problemas técnicos com o uso dos baculovírus, a biotecnologia tem avançado muito em todas as áreas de estudo e com diferentes abordagens, e cada vez mais se observa o uso do baculovírus em aplicações além da produção de proteínas em células de insetos e larvas. Nessas abordagens incluem o desenvolvimento de estratégias para exibição de peptídeos e proteínas heterológicas na superfície do baculovírus como também a inserção de cassetes de expressão em baculovírus para produção e liberação de diferentes proteínas de uma maneira altamente eficiente em uma grande variedade de células de mamíferos. Essa abordagem relativamente nova oferece várias vantagens, incluindo: a incapacidade do vírus de se replicar nas células de mamíferos; ausência de citotoxicidade, simplicidade técnica e segurança em comparação com vetores virais derivados de células de mamíferos. Embora o uso de baculovírus ainda não tenha atingido o estágio clínico, os ensaios pré-clínicos em animais e *ex vivo* usando células humanas demonstraram a viabilidade considerável da transferência de genes mediada por esses vírus em várias aplicações de terapias gênicas, dentre elas: vacinação, regeneração de tecidos e terapia contra o câncer.

Em conclusão, com as vantagens óbvias dos baculovírus para vários tipos de terapias, têm sido crescentes os esforços integrados para estabelecer métodos e normas de controle de qualidade para produtos derivados desses vírus e a realização da

terapia gênica em clínicas nos próximos anos, sendo então uma expectativa plausível.

## REFERÊNCIAS

1. Abe T, Takahashi H, Hamazaki H, Miyano-Kurosaki N, Matsuura Y and Takaku H. Baculovirus induces an innate immune response and confers protection from lethal influenza virus infection in mice. *J. Immunol.* 2003; 171:1133-1139.
2. Airene KJ, Hiltunen MO, Turunen MP, Turunen AM, Laitinen OH, Kulo-maa MS and Yla-herttuala S. Baculovirus-mediated periaxonal gene transfer to rabbit carotid artery. *Gene Ther.* 2000; 7:1499-1504.
3. Amanna IJ and Sliifka MK. Wanted, dead or alive: new viral vaccines. *Antiviral Res.* 2009; 84:119-130.
4. Anguela XM and High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu. Rev. Med.* 2019; 70:273-88.
5. Aoki H, Sakoda Y, Jukuroki K, Takada A, Kida H and Fukusho A. Induction of antibodies in mice by a recombinant baculovirus expressing pseudorabies virus glycoprotein B in mammalian cells. *Vet Microbiol.* 1999; 68:197-207.
6. Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occup Med (Lond).* 2007; 57:552-556.
7. Bergold GH. Die Isolierung des polyeder-virus and die natur der polyeder. *Z Naturforsch.* 1947; 1947:122-143.
8. Bird JT and Elgee DE. A virus disease and introduced parasites as factors controlling the European spruce sawfly, *Diprion hercyniae* Htd. in central New Brunswick. *Can. Entomol.* 1957; 89:371-378.
9. Blissard GW and Rohrmann GF. Baculovirus diversity and molecular biology. *Annu. Rev. Entomol.* 1990 ;35:127-155.
10. Carrijo-Carvalho LC and Chudzinski-Tavassi AM. The venom of the *Lonomia caterpillar*: An overview. *Toxicon.* 2007; 49(6):741-757.
11. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17:1503-1520.
12. Diaz JH. The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 72:347-357.
13. Dijkman GA and Debryne FMJ. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol.* 1996; 30(3):281-295.
14. Draper SJ, Moore AC, Goodman AL, et al. Effective induction of high-titer antibodies by viral vector vaccines. *Nat. Med.* 2008; 14:819-821.
15. Ffrench-Constant RH. The molecular genetics of insecticide resistance. *Genetics.* 2013; 194(4):807-15.
16. Fuller E, Elder BD and Dwyer G. Pathogen persistence in the environment and insect-baculovirus interactions: Disease-Density thresholds, epidemic burnout, and insect outbreaks. *Am. Nat.* 2012; 179:E70-E96.
17. Fuxa JR. Ecology of insect nucleopolyhedroviruses. *Agric. Ecosyst. Environ.* 2004; 103:27-43.
18. Gamborgi GP, Metcalf EB and Barros EJG. Acute renal failure provoked by toxin from caterpillars of the species *Lonomia obliqua*. *Toxicon.* 2006; 47:68-74.
19. Geisler C, Mabashi-Asazuma H and Jarvis DL. An Overview and History of Glyco-Engineering in Insect Expression Systems. In: Alexandra Castilho (Ed.), *Glyco-Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* New York: Springer Science Business Media; 2015. 1321:131-152.
20. Glorioso JC, Mata M and Fink DJ. Exploiting the neurotherapeutic potential of peptides: targeted delivery using HSV vectors. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2003a; 3:1233-1239.
21. Glorioso JC, Mata M and Fink DJ. Gene therapy for chronic pain. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2003b; 5:483-488.
22. Groves MJ, Schänzer A, Simpson AJ, An SF, Kuo LT and Scaravilli F. Profile of adult rat sensory neuron loss, apoptosis and replacement after sciatic nerve crush. *J. Neurocytol.* 2003; 32: 113-122.
23. Grula, MA, Buller PL, and Weaver RF.  $\alpha$ -Amanitin-Resistant Viral RNA Synthesis in Nuclei Isolated from Nuclear Polyhedrosis Virus-Infected *Heliothis zea* Larvae and *Spodoptera frugiperda* Cells. *J Virol.* 1981; 38(3):916-921.
24. Haase S, Sciocco-Cap A and Romanowski V. Baculovirus Insecticides in Latin America: Historical Overview, Current Status and Future Perspectives. *Viruses.* 2015; 7:2230-2267.
25. Herniou EA and Jehle JA. Baculovirus phylogeny and evolution. *Curr. Drug Targets.* 2007; 8:1043-1050.
26. Herniou EA, Arif BM, Becnel JJ, Bilssard GW, Bonning B, Harrison R et al. Family *Baculoviridae*. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ (eds). *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* 2012. 163-173. Elsevier Academic Press, Amsterdam.
27. Hitchman RB, Locanto E, Possee RD and King LA. Optimizing the baculovirus expression vector system. *Methods.* 2011; 55:52-7.
28. Holland EC. Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:6242-6244.
29. Horton HM and Burand J.P. Saturable attachment sites for polyhedron-derived baculovirus on insect cells and evidence for entry via direct membrane fusion. *J Virol.* 1993; 67:1860-1868
30. Hu YC. Baculoviral vectors for gene delivery: a review. *Curr. Gene Ther.* 2008; 8:54-65.
31. Ikeda M, Hamajima R and Kobayashi M. Baculoviruses: diversity, evolution and manipulation of insects. *Entomological Science.* 2015; 18:1-20.
32. Inceoglu AB, Kamita SG, Hinton AC, Huang Q, Severson TF, Kang K-d and Hammock BD. Genetically modified baculoviruses: a historical overview and future outlook. *Adv. Virus Res.* 2006; 68:323-360.
33. Iyori M, Yamamoto DS, Sakaguchi M, Mizutani M, Ogata S, Nishiura H, et al. DAF-shielded baculovirus-vectored vaccine enhances protection against malaria sporozoite challenge in mice. *Malar. J.* 2017; 16:390.
34. Jackson CA, Messinger J, Palmer MT, Peduzzi JD and Morrow CD. Gene expression in the muscle and central nervous system following intramuscular inoculation of encapsidated or naked poliovirus replicons. *Virology.* 2003; 314: 45-61.
35. Jehle JA, Blissard GW, Bonning BC, Cory JS, Herniou EA, Rohrmann GF, Theilmann DA, Thiem SM and Vlak JM. On the classification and nomenclature of baculoviruses: a proposal for revision. *Arch. Virol.* 2006; 151:1257-1266.
36. Kaba SA, Salcedo AM, Wafula PO, Vlak JM and van Oers MM. Development of a chitinase and v-cathepsin negative bacmid for improved integrity of secreted recombinant proteins. *J. Virol. Methods.* 2004; 122:113-118.
37. Katou Y, Ikeda M and Kobayashi M. Abortive replication of *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus in Sf9 and High Five cells: defective nuclear transport of the virions. *Virology.* 2006; 347:455-465.
38. Keddie BA, Aponte GW and Volkman LE. The pathway of infection of *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus in an insect host. *Science.* 1989; 243:1728-1730.
39. Kikhno I, Gutiérrez S, Crozier L, Crozier G and Ferber ML. Characterization of *pif*, a gene required for the *per os* infectivity of *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus. *J. Gen. I. Virol.* 2002; 83:3013-3022.
40. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA and Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature.* 2016; 533:420-424.
41. Kost TA, Condreay JP and Jarvis DL. Baculovirus as versatile vectors for protein expression in insect and mammalian cells. *Nat. Biotechnol.* 2005; 23:567-575.

42. Kumbhani DJ, Healey NA, Thatte HS, *et al.* Patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery are at greater risk for developing intraoperative myocardial acidosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133:1566-1572.
43. Kwang TW, Zeng X and Wang S. Manufacturing of AcMNPV baculovirus vectors to enable gene therapy trials. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development.* 2016; 3:15050.
44. Lapiéd B, Penetier C, Apaire-Marchais V, Licznar P and Corbel V. Innovative applications for insect viruses: towards insecticide sensitization. *Trends in Biotechnology.* 2008; 27(4): 190-198.
45. Lehtolainen P, Tyynela K, Kannasto J, Airene KJ and Yla-herttua S. Baculoviruses exhibit restricted cell type specificity in rat brain: a comparison of baculovirus and adenovirus-mediated intracerebral gene transfer in vivo. *Gene Ther.* 2002; 9:1693-1699.
46. Li Y, Wang X, Guo H and Wang S. Axonal transport of recombinant baculovirus vectors. *Mol. Ther.* 2004; 10:1121-1129.
47. Long G, Pan X, Kormelink R, Vlak JM. Functional entry of baculovirus into insect and mammalian cells is dependent on clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* 2006; 80:8830-8833.
48. Lopez-Neblina F, Toledo AH and Toledo-Pereyra LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J. Invest. Surg.* 2005; 18, 335-350.
49. Madhan S, Prabakaran M and Kwang J. Baculovirus as Vaccine Vectors. *Curr. Gen. Ther.* 2010. 10: 201-213.
50. Martignoni ME and Iwai PJ. A Catalog of Viral Diseases of Insects, Mites, and Ticks. Portland, Ore, U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station. General Technical Report PNW; 1986.No.:195.
51. McWilliam A. Environmental Impact of Baculoviruses. FAO. R7299\_FTR\_anx3. 2007. Available online: [http://www.fao.org/docs/eims/upload/agrotech/2003/R7299\\_FTR\\_anx3.pdf](http://www.fao.org/docs/eims/upload/agrotech/2003/R7299_FTR_anx3.pdf). Acessado em: 22 de outubro de 2019.
52. Monteiro F, Carinhas N, Carrondo MJT, Bernal V and Alves PM. Toward system420 level understanding of baculovirus-host cell interactions: from molecular fundamental 421 studies to large-scale proteomics approaches. *Front. Microbiol.* 2012; 3:391.
53. Moraes RHP. Identificação dos Inimigos Naturais de *Lononia obliqua* Walker, 1855 (Lepidóptera: Saturniidae) e possíveis fatos determinantes do aumento de sua população [Dissertação de Mestrado]. Piracicaba:Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz – ESALQ; 2002.
54. Moscardi F, Souza ML, Castro MEB, Moscardi ML and Szewczyk B. Baculovirus Pesticides: Present State and Future Perspectives. In: Ahmad I, Ahmad F, Pichtel J, (Eds). *Microbes and Microbial Technology: Agricultural and Environmental Applications (1<sup>st</sup> edition)*. New York: Springer; 2011. p415-445.
55. Ohkawa T, Volkman LE and Welch MD. Actin-based motility drives baculovirus transit to the nucleus and cell surface. *J. Cell Biol.* 2010; 190 (2):187-195.
56. Paillot A. Sur une nouvelle maladie du noyau au grasserie des chenilles de *P. brassicae* et un nouveau groupe de microorganismes parasites. *Compt Rend.* 1926; 182:180-182.
57. Passarelli AL and Guarino LA. Baculovirus late and very late gene regulation. *Curr. Drug Targets.* 2007; 8:1103-1115.
58. Passarelli AL and Miller LK. Identification and characterization of lef-1, a baculovirus gene involved in late and very late gene expression. *J. Virol.* 1993; 67:3481-3488.
59. Passarelli AL. Barriers to success: How baculoviruses establish efficient systemic infections. *Virol.* 2012; 411:383-392.
60. Premanand B, Wee PZ and Prabakaran M. Baculovirus Surface Display of Immunogenic Proteins for Vaccine Development. *Viruses.* 2018;10:298.
61. Ranson H, Burhani J, Lumjuan N, Black IV WC. Insecticide resistance in dengue vectors. *TropIKA.net.* 2010; 1:1-12.
62. Ritter T and Kupiec-Weglinski JW. Gene therapy for the prevention of ischemia/reperfusion injury in organ transplantation. *Curr. Gene Ther.* 2005; 5:101-109.
63. Rivero A, Vezilier J, Weill M, Read AF and Gandon S. Insecticide control of vector-borne diseases: when is insecticide resistance a problem? *PLoS pathogens.* 2010; 6(8):e1001000.
64. Rohrmann GF. *Baculovirus Molecular Biology.* 4th edition. Bethesda (MD). National Center for Biotechnology Information (US). 2019.
65. Saxena H. *Microbial Management of Crop-Pest.* J. Biopestic. 2008; 1:32-37.
66. Stanbridge LJ, Dussupt V and Maitland NJ. Baculoviruses as vectors for gene therapy against human prostate cancer. *J. Biomed. Biotechnol.* 2003; 2:79-91.
67. Steele KH, Stone BJ, Franklin KM, Fath-Goodin A, Zhang X, Jiang H, Webb BA and Geisler C. Improving the Baculovirus Expression Vector System with Vankyrin-enhanced Technology. *Biotechnol. Prog.* 2017; 33:1496-1507.
68. Sternberg ED and Thomas MB. Insights from agriculture for the management of insecticide resistance in disease vectors. *Evol. Appl.* 2018; 11:404-414.
69. Szewczyk B, Hoyos-Carvajal L, Paluszek M, Skrzecz I and Lobo de Souza M. Baculoviruses re-emerging biopesticides. *Biotechnol. Adv.* 2006; 24:143-160.
70. Theilmann DA, Blissard GW, Bonning B, Jehle JA, O'Reilly DR, Rohrmann GF, Thiem S, and Vlak and JM. Baculoviridae. In: Fauquet CX, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U and Ball LA (eds). *Virus Taxonomy – Classification and Nomenclature of Viruses.* 8th Report of the International Committee on Viruses. 2005:177-185. Elsevier, Amsterdam.
71. Thomas CJ, Brown HL, Hawes CR, Lee BY, Min M-K, King LA and Possee RD. Localization of a baculovirus-induced chitinase in the insect cell endoplasmic reticulum. *J. Virol.* 1998; 72: 10207-10212.
72. Thorne RG and Frey WH II. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40:907-946.
73. Tjia ST, zu Altschildesche GM. and Doerfler, W. *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus (AcNPV) DNA does not persist in mass cultures of mammalian cells. *Virol.* 1983; 125:107-117.
74. Vago C, Aizawa K, Ignoffo C, Martignoni ME, Tarasevitch L and Tinsley TW. Editorial: Present status of the nomenclature and classification of invertebrate viruses. *J Invertebr Pathol.* 1974; 23:133-134.
75. Valdivia A, Pérez-Alvarez S, Aroca-Aguila, JD, Ikuta I and Jordán J. Superoxide dismutases: a physiopharmacological update. *J. Physiol. Biochem.* 2009; 65:195-208.
76. van Oers MM and Vlak JM. Baculovirus genomics. *Curr Drug Targets.* 2007; 8(10):1051-1068.
77. Vasantharaj DB. Biotechnological approaches in IPM and their impact on environment. *J. Biopestic.* 2008; 1:1-5.
78. Volkman LE and Summers MD. *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus: Comparative infectivity of the occluded, alkali-liberated, and nonoccluded forms. *J Invertebr Pathol.* 1977; 30:102-103.
79. Wang C-Y, Li F, Yang Y, Guo H-Y, Wu C-X and Wang S. Recombinant baculovirus containing the *Diphtheria* toxin A gene for malignant glioma therapy. *Cancer Res.* 2006; 66:5798-5806.
80. Wang P and Granados RR. An intestinal mucin is the target substrate for a baculovirus enhancing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:6977-6982.
81. Wang X, Wang C, Zeng J, Xu X, Hwang PYK, Yee W-C, Ng YK and Wang S. Gene Transfer to Dorsal Root Ganglia by Intrathecal Injection: Effects on Regeneration of Peripheral Nerves. *Mol. Ther.* 2005; 12:314-320.



82. Whalon ME, Mota-Sanchez D and Hollingworth RM. Global Pesticide Resistance in Arthropods. CAB International: Wallingford, UK, 2008.
83. Wolff JL, Moraes RHP, Kitajima E, Leal EDS. and Zanotto PMA. Identification and characterization of a baculovirus from *Lonomia obliqua* (Lepidoptera: Saturniidae). J. Invertebr. Pathol. 2002; 79:137-145.
84. Xeros N. Cytoplasmic polyhedral virus diseases. Nature. 1952; 170 (4338):1073.
85. Yoshida S, Kondoh D, Arai E, *et al.* Baculovirus virions displaying *Plasmodium berghei* circumsporozoite protein protect mice against malaria sporozoite infection. Virol. 3003; 316:161-170.
86. Zhang F, Murhammer DW and Linhardt RJ. Enzyme kinetics and glycan structural characterization of secreted alkaline phosphatase prepared using the baculovirus expression vector system. Appl. Biochem. Biotechnol. 2002; 101:197-210.

## Artigo de Revisão

# A RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATO NO AUXÍLIO AO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS 2

## THE CARBOHYDRATE RESTRICTION IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 2

Marcela Augusta Rodrigues Guimarães<sup>1</sup>, Michele Ferro de Amorim Cruz<sup>1</sup>, Dayanne da Costa Maynard<sup>1</sup>

1. Curso de Nutrição. Centro Universitário de Brasília. Brasília – DF – Brasil.

### RESUMO

Diversos estudos têm mostrado uma relação entre a restrição de carboidrato e a melhora dos biomarcadores relacionados ao Diabetes Mellitus 2. O presente artigo trata de uma revisão bibliográfica sobre a restrição de carboidrato no auxílio ao tratamento de Diabetes Mellitus 2 com o objetivo de analisar os impactos de uma dieta restrita em carboidrato no controle da patologia e suas complicações. Para a coleta de dados, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos em periódicos nacionais e internacionais, publicados entre 2009 e 2019 em três idiomas e em quatro bases de dados eletrônicos científicos. Como resultado, notou-se que uma pequena redução do consumo de carboidratos na dieta é uma estratégia eficaz para a melhoria dos biomarcadores relacionados ao Diabetes Mellitus 2 e suas complicações, bem como para redução significativa do uso de medicamentos antidiabéticos. Concluiu-se, portanto, que a restrição de carboidrato pode ser uma possível estratégia a ser utilizada como terapia coadjuvante para o tratamento do Diabetes Mellitus 2, embora essa temática deva ser melhor avaliada por estudos prospectivos, randomizados e de longo prazo.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; insulina; glicemia; carboidrato; dieta.

### ABSTRACT

Several studies have been shown a relationship between carbohydrate restriction and the improvement of biomarkers related to Diabetes Mellitus 2. This article deals with a reflective review on carbohydrate restriction in the treatment of Diabetes Mellitus 2 to analyze the impacts of a carbohydrate-restricted diet on disease control and its complications. For data collection, it was performed a bibliographic search of articles in national and international journals, published between 2009 and 2019 in three languages and four electronic scientific databases. As result, it was noted that a small reduction in carbohydrate intake in the diet is an effective strategy to improve the biomarkers related to Diabetes Mellitus 2 and their complications and to significantly reduce the use of antidiabetic drugs. It was concluded, therefore, that carbohydrate restriction may be a possible strategy to be used as adjunctive therapy for the treatment of Diabetes Mellitus 2, although this theme should be better evaluated by prospective, randomized, and long-term studies.

**Keywords:** diabetes mellitus; insulin; glucose; carbohydrate; diet.

**Contato:** Marcela Augusta Rodrigues Guimarães, [nutrimarcelaguimaraes@gmail.com](mailto:nutrimarcelaguimaraes@gmail.com)

Enviado:	Set/2019
Revisado:	Dez/2019
Aceito:	Jan/2020

### INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) é uma doença crônica oriunda do uso ineficaz de insulina pelo corpo que acarreta um quadro de concentrações elevadas de glicose no sangue, isto é, hiperglicemia<sup>1</sup>.

De acordo com os últimos dados do Vigitel, 7,7% da população adulta brasileira foi diagnosticada com diabetes em 2018. Quando comparado ao ano de 2006, obteve-se um aumento significativo em relação ao ano de 2006, com 5,5%<sup>2</sup>.

Esse aumento significativo pode ser atribuído ao crescimento e envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como a mudanças nos

padrões alimentares que incluem aumento no consumo de alimentos e bebidas açucarados<sup>3,4</sup>.

O tratamento do DM2 objetiva manter a glicose sanguínea em uma escala saudável e tem como ferramentas a adaptação alimentar, o aumento da atividade física e, em alguns casos, a utilização de medicamentos<sup>5</sup>. Quando a medicação é necessária, opta-se por agentes farmacológicos como metformina, sulfonilureias e agonistas de GLP-1 e, frequentemente, opta-se também pela reposição de insulina<sup>6</sup>.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>7</sup>, sulfonilureias são medicamentos que agem no aumento da secreção pancreática de insulina,

desenvolvendo ação hipoglicemiante prolongada ao longo do dia e consequente queda da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>).

Em se tratando de adaptação alimentar, a restrição da ingestão de carboidrato (CHO) se apresenta como uma estratégia eficaz para o tratamento do DM2, pois, além de garantir melhor controle da glicemia, possui maior adesão pelos indivíduos acometidos pela doença se comparada a dietas com restrição de gordura, já que essa estratégia reduz o apetite e garante maior saciedade<sup>8,9</sup>.

Tal restrição é caracterizada pela ingestão de, no máximo, 45% de CHO da energia diária do indivíduo além de uma reduzida ingestão de alimentos processados e bebidas açucaradas, como sugerem revisões e recomendações baseadas em evidências sobre a temática<sup>10-12</sup>.

Recentes ensaios clínicos randomizados e controlados a curto e longo prazo – considerados o padrão-ouro da pesquisa – demonstraram que dietas com restrição de carboidrato (DRC) funcionam melhor do que dietas com restrição de gordura (DRG) para a perda de peso e para a resposta à glicose e à insulina. Esses estudos utilizaram tanto indivíduos normais quanto indivíduos com síndromes metabólicas e outras desordens relacionadas à saúde<sup>13-16</sup>.

No tocante à relevância do DM2, estima-se que o gasto com sua prevenção e tratamento pode chegar até 15% do orçamento anual da saúde de um país<sup>17</sup>. Esse gasto se mostra relevante se considerado que a doença pode gerar complicações das mais diversas ordens, tais como neuropatias, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, perda de visão, doença renal, lesão nervosa e gangrena de membros inferiores que poderiam levar à amputação<sup>18</sup>. Além disso, a doença está associada à morte prematura por vários tipos de câncer, doenças infecciosas, causas externas e distúrbios degenerativos<sup>19</sup>.

Considerando a gravidade da doença e o ônus financeiro que o DM2 acarreta, estratégias eficazes de prevenção e controle dessa patologia tornam-se imprescindíveis. Além disso, os estudos sugerem que a adesão à prescrição alimentar com restrição em CHO pelos indivíduos acometidos pode ser uma relevante estratégia de combate à doença. Por ainda existir poucos estudos sobre a temática, faz-se necessário uma revisão aprofundada para entender a relevância da associação de uma DRC como auxílio ao tratamento da DM2 por ter grande potencial na redução dos biomarcadores do DM2 como HbA<sub>1c</sub>, glicemia, além de grande potencial na redução de biomarcadores indiretos ao DM2 como HDL-c, LDL-c, peso corporal e circunferência da cintura. Nota-se, portanto, que a DRC é uma alternativa de baixíssimo custo, porém, de

altíssima competência para a melhoria do quadro desta doença.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar os impactos de uma dieta restrita em carboidrato no controle do DM2 e suas complicações.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica. Para a coleta de dados, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos em periódicos nacionais e internacionais, publicados entre 2009 e 2019 nos idiomas inglês, espanhol e português. A busca foi realizada em quatro bases de dados eletrônicos científicos – Scielo, LILACS, PubMed e Medline.

Foram utilizados os descritores: Diabetes Mellitus, Insulin/Insulina, Blood Glucose/Glucemia/Glicemia, Carbohydrate/Carboidratos/Carboidrato e Low-carbohydrate Diet/Dieta Baja em Carboidratos/Dieta com Restrição de Carboidratos para realizar a busca nas bases de dados. Essas terminologias estão cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde.

## Análise de dados

Após as pesquisas em cada base de dados, foram encontrados 553 artigos no total. Após a exclusão das referências duplicadas e dos artigos de revisão, a análise dos artigos coletados foi realizada mediante a leitura dos títulos e dos resumos com o intuito de excluir estudos que não atendessem ao escopo da pesquisa, tais como: pesquisas realizadas com animais, células in vitro e estudos que tinham como público alvo gestantes, participantes com outras patologias sem o DM2 ou crianças em sua amostra. Além disso, foram excluídos artigos com classificação inferior a B3, segundo a Classificação de Periódicos Qualis 2015. Restaram, portanto, 10 artigos que foram utilizados nesta revisão.

Vale ressaltar que foram incluídos somente artigos com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados ou não) e foram avaliados os desfechos gerais encontrados nos estudos com a utilização das dietas, ou seja, tanto variáveis relacionadas aos biomarcadores para o DM2 e suas complicações, quanto variáveis associadas à estrutura corporal como peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura.

Em seguida, realizou-se uma leitura minuciosa e crítica dos artigos na íntegra para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e

posterior agrupamento de subtemas que sintetizassem as produções.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Fisiopatologia do DM2

Segundo Alberti e Zimmet<sup>20</sup>, o DM2 pode ser caracterizado por quatro desequilíbrios metabólicos – obesidade, ação da insulina, disfunção secretora de insulina e aumento da produção de glicose endógena, podendo os três primeiros desequilíbrios estar presentes antes mesmo do início da patologia.

A Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>21</sup> caracteriza o DM2 pela combinação de duas anormalidades: resistência à ação da insulina e incapacidade da célula beta em manter adequada a secreção de insulina; anormalidades semelhantes às citadas por Alberti e Zimmet<sup>20</sup> quando se refere à ação e à disfunção secretora desse hormônio.

O pâncreas produz dois hormônios essenciais para a regulação da glicemia, especificamente nas ilhotas de *Langerhans*: a insulina, produzida pelas células  $\beta$ , e o glucagon, produzido pelas células  $\alpha$ . Fisiologicamente, o glucagon é responsável por estimular a produção de glicose pelo fígado e a insulina é responsável por bloquear essa produção e aumentar a captação da glicose pelos tecidos periféricos<sup>22-24</sup>.

Após a refeição de um indivíduo saudável, a glicemia tende a aumentar dentro dos limites normais, caracterizando a hiperglicemia pós-prandial<sup>22</sup>. Esse aumento da glicemia suprime a produção de glucagon e eleva a produção de insulina. Porém, em indivíduos portadores de DM2, ocorre uma disfunção das células da ilhota pancreática, ocasionando uma liberação inadequada de insulina pelas células  $\beta$  e, conseqüentemente, uma falta de resposta pelas células  $\alpha$  à supressão fisiológica do glucagon, intensificando a hiperglicemia<sup>24</sup>.

A hiperglicemia prolongada aumenta a prevalência de complicações crônicas do DM2, como doença cardiovascular, nefropatia, pé diabético e retinopatia<sup>22</sup>.

A hemoglobina glicada é um biomarcador que reflete a concentração dos níveis de glicose sanguínea nos últimos 3 meses uma vez que a glicose sanguínea se liga à hemoglobina e esta possui um período de vida de 90 dias em média.

O resultado se dá em porcentagem de hemoglobina ligada à glicose sanguínea. Quanto maior a concentração de glicose no sangue, maior será a ligação da glicose com a hemoglobina e, conseqüentemente, maior será o valor da hemoglobina glicada. Portanto, os valores da hemoglobina glicada indicarão se o indivíduo se

encontra em quadro de hiperglicemia, colaborando para o diagnóstico positivo ou negativo de diabetes.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>25</sup>, valores abaixo de 5,7% de  $Hb_{1c}$  indicam ausência de diabetes; de 5,7 a 6,4% indica quadro de pré-diabetes e acima ou igual a 6,5%, quadro de diabetes mal controlado.

A hemoglobina glicada é um importante parâmetro a ser utilizado também para o controle glicêmico em pessoas diabéticas. Ainda de acordo com a SBD, indivíduo diabetes devem apresentar  $Hb_{1c}$  numa faixa de 4 a 6%. De 6 a 7% entende-se que elas se encontram em um quadro de diabetes moderadamente controlado e acima de 7% em um quadro de diabetes mal controlado.

A obesidade é caracterizada pelo peso corporal excessivo, definido através do Índice de Massa Corporal (IMC) sendo igual ou maior que  $30\text{kg/m}^2$ , enquanto o peso normal é caracterizado quando o cálculo do IMC se encontra entre 18,5 e  $25\text{kg/m}^2$ <sup>26,27</sup>. Uma das complicações do quadro de obesidade é a resistência à insulina, hormônio que auxilia na entrada da glicose nas células. O acúmulo excessivo de gordura induz o pâncreas a aumentar a produção de insulina, e conseqüentemente a desenvolver um quadro de resistência ao hormônio.

Ainda relacionado ao peso, a circunferência da cintura é considerada fator preditor para o desenvolvimento de DM2, pois é a região que se concentra a gordura visceral, gordura que está diretamente relacionada a risco de diabetes, pressão arterial e colesterol alto. Segundo a OMS, a circunferência da cintura dos homens e das mulheres devem estar abaixo de 94cm e 80cm, respectivamente.

Portanto, a perda de peso e a circunferência da cintura são importantes parâmetros para analisar o quadro do DM2 agravado pela obesidade e pela gordura visceral.<sup>28</sup>

A resistência à insulina, quadro que sabidamente é causado pelo DM2, ocorre por diversos fatores, como o aumento na produção de glicose e a hipertrigliceridemia (triglicerídeos elevados no sangue), associados à redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL).<sup>29</sup>

Tanto o HDL, quanto o LDL são responsáveis por transportar o colesterol e triglicerídeos no plasma sanguíneo pela natureza insolúvel em água do colesterol. Porém, enquanto o LDL-c transporta o colesterol do fígado às células, o HDL-c possui efeito antiaterogênico, ou seja, realiza o transporte reverso retirando o excesso do colesterol, levando-o de volta ao fígado.<sup>29,30</sup>

De acordo com as Diretrizes de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>31</sup>, os valores de referência do HDL-c considerados dentro do padrão são acima de 40mg/dL para adultos acima de 20 anos. Já os de LDL-c classificam o indivíduo em categorias de risco de doenças cardiovasculares com o valor que já é o alvo terapêutico: abaixo de 130mg/dL (risco baixo), abaixo de 100mg/dL (risco intermediário), abaixo de 70mg/dL (risco alto) e abaixo de 50mg/dL (risco muito alto).

## Recomendações de Ingestão de CHO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a terapia nutricional tradicional para portadores de DM2 consiste em um consumo de 45% a 60% de CHO relacionado ao valor energético total, não devendo ser inferior a 130g por dia, embora o máximo dependa dos biomarcadores do indivíduo, além de uma análise detalhada da anamnese clínica do indivíduo.<sup>31</sup>

Segundo a Ingestão Diária Recomendada<sup>21</sup>, a recomendação de CHO para um indivíduo saudável varia de 45% a 65% do total da alimentação diária. Portanto, um consumo abaixo de 45% do total da alimentação poderia se caracterizar como uma dieta com baixo teor de CHO. Quanto à caracterização de uma DRC, essa ainda não é bem elucidada.

Porém, alguns estudos sugerem o uso de quantidades mais baixas deste macronutriente para esse tipo de dieta. De acordo com estudo realizado por Davis et al.<sup>32</sup>, os participantes com DRC deveriam consumir no máximo 25g de CHO por dia. Já Dashti et al.<sup>33</sup> utilizou 20g de CHO para caracterizar uma dieta cetogênica, subtipo da dieta restritiva em carboidrato. A dieta cetogênica é composta por alto teor de gorduras, teor moderado de proteínas e baixo teor de carboidratos, conferindo prioridade no metabolismo das gorduras para produção de energia ao invés do metabolismo da glicose. Essa preferência metabólica garante energia por maiores períodos de tempo, além de reduzir a demanda do corpo por insulina.<sup>34,35,36</sup>

Autores de dietas famosas com baixo teor de CHO como "Dr. Atkins' New Diet Revolution"<sup>37</sup>, "Protein Power"<sup>38</sup> e "The South Beach Diet"<sup>39</sup> preconizam o consumo de até 26% de CHO do total diário de caloria.

Portanto, nota-se que ainda não há um consenso sobre a caracterização da quantidade deste macronutriente em DRC. No entanto, pode-se inferir que o valor referencial não deve ultrapassar o limite de 45% de CHO do total da alimentação.

## Estudos experimentais acerca da utilização de DRC no tratamento de DM2.

Pesquisas utilizando DRC têm sido amplamente realizadas, inclusive com intuito de observar seus efeitos terapêuticos em patologias como o DM2.

Recente estudo realizado por Huhmann et al.<sup>40</sup> analisou o impacto de duas fórmulas enterais com diferentes composições de macronutriente em pacientes com DM2. Observou-se o impacto através da concentração de glicose como desfecho primário e insulina como desfecho secundário. Por meio de um ensaio clínico randomizado, foram realizadas duas visitas para 12 adultos com DM2. Na primeira visita, uma parte dos participantes recebeu uma fórmula experimental contendo 37% de calorias de proteína de soro hidrolisada e 29% de calorias de carboidratos e a outra parte recebeu uma fórmula controle isocalórica contendo 35% de calorias de proteína e 45% das calorias de carboidrato. Após um período de 5 a 7 dias, os participantes foram cruzados para receber a fórmula alternativa.

Como resultado, percebeu-se que a concentração média de glicose foi significativamente menor com a fórmula experimental em comparação à fórmula controle. Esse resultado foi determinado após a medição em oito pontos de tempo (entre 10 a 180 min) pós-infusão dessas fórmulas nos dois grupos, sendo  $p = 0,48$  para a linha de base e  $p < 0,05$  após os 180 min. Além disso, a área sob a curva também foi significativamente menor com a fórmula experimental em comparação à fórmula controle ( $71,99 \pm 595,18$  e  $452,62 \pm 351,38$ , respectivamente;  $p = 0,025$ ), embora sem diferença significativa na concentração de insulina. A área sob a curva é uma forma de medir a concentração de uma substância no plasma sanguíneo em comparação ao tempo que essa substância é absorvida.

Já a pesquisa realizada por Guldbbrand et al.<sup>41</sup> comparou os efeitos de 2 anos de intervenção com DRC e com DRG. Foi realizado um ensaio clínico randomizado envolvendo 61 adultos com DM2 (usando ou não medicação oral hipoglicemiante, incretina ou insulina), analisando-se variáveis como peso, hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), HDL-c e LDL-c. O grupo com DRC foi composto por 30 participantes, sendo 14 homens e 16 mulheres com idade média de  $61.2 \pm 9.5$  anos. Esse grupo consumiu uma dieta com as seguintes proporções: 50% de gordura, 30% de proteína e 20% de CHO. Já o grupo com DRG possuiu 31 participantes, sendo 13 homens e 18 mulheres com idade média de  $62.7 \pm 11$  anos, e consumiu uma dieta contendo 30% de gordura (sendo menos de 10% de gordura saturada), 10 a 15% de proteína e 55 a 60% de CHO, quantitativo recomendado para o tratamento de DM2 na Suécia.

Os autores observaram uma redução estatisticamente significativa de HbA<sub>1c</sub> no grupo com DRC após 6 meses (mês 0: DRG 55,6 ± 8,0 mmol/mol) e DRC 58,5 ± 10,2 mmol/mol); mês 6: DRG 58,5 ± 10,2 mmol/mol e DRC 53,7 ± 10,3 mmol/mol); p = 0,56 para DRG e p = 0,004 para DRC), embora essa significância estatística não tenha se mantido após 24 meses (p = 0,29 para DRG e p = 0,098 para DRC). As doses de insulina não foram reduzidas de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (0 meses, DRC 42 ± 65 E, DRG 39 ± 51 E; 6 meses DRC 30 ± 47 E, DRG 38 ± 48 E, p = 0,046), embora o HDL-c tenha aumentado de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (de 1,13 ± 0,33 mmol/l para 1,25 ± 0,047 mmol/l, p = 0,018). O LDL-c e a perda de peso não foram significativamente diferentes entre eles (perda de peso: grupo com DRC -4,31 ± 3,6kg versus -3,99 ± 4,1kg para o grupo com DRG; LDL-c: grupo com DRC 2,4mmol/l versus 2,1mmol/l para o grupo com DRG; p < 0,001). Embora o grupo com DRC tenha apresentado 58,4 mmol/l no final dos 24 meses e o grupo com DRG tenha apresentado 57,6 mmol/l, ambos estiveram dentro do valor normal de referência da HbA<sub>1c</sub> pelo método IFCC mmol/l (53 a 64 mmol/l). Indo além, como o LDL-c apresentou-se também dentro do valor normal de referência (< 100mg/dL), sugere-se que a DRC pode ser uma alternativa segura para o tratamento de DM2 e para os possíveis riscos cardiovasculares.

Analisando os efeitos de uma DRC em relação a uma dieta moderada em CHO, Saslow et al.<sup>42</sup> apontam diferenças consideráveis. A partir de um ensaio clínico randomizado, com 34 participantes com IMC maior que 25kg/m<sup>2</sup> pré-diabéticos ou já diagnosticados com DM2, foram analisados o peso e a HbA<sub>1c</sub> por um período de 3 meses. O grupo com dieta moderada em CHO (DMC) foi composto por 18 participantes com idade média de 55,1 ± 13,5 anos. Eles deveriam ingerir 45 a 55% de CHO, manter o consumo de proteína e reduzir a gordura. Já o grupo com DRC constituiu-se por 16 participantes com idade média de 64,8 ± 7,7 anos e consumiram uma dieta cetogênica com 20 a 25g de CHO por dia (desconsideradas as fibras), mantendo a quantidade de proteína e consumindo as demais calorias na forma de gordura.

Dos participantes inicialmente selecionados, excluíram-se aqueles que utilizavam insulina ou que tomavam mais de três medicamentos hipoglicemiantes orais. Restaram então 34 participantes já citados, cujas medicações foram mantidas ao longo do estudo.

Como resultado foi observado que a HbA<sub>1c</sub> não diminuiu no grupo com DMC, enquanto que no grupo com DRC reduziu em 0,6% (p = 0,04). Já a perda

de peso no grupo com DRC foi de 5,5kg versus 2,6kg no grupo com DMC (p = 0,09). Além disso, 44% dos participantes do grupo com DRC retiraram um ou mais medicamentos para a DM2, comparado com 11% dos participantes do grupo com DMC (p = 0,03). O uso de sulfonilureias reduziu em 31% no grupo com DRC e apenas 5% no grupo com DMC (p = 0,05). Portanto, nenhum resultado foi estatisticamente significativo, embora os autores evidenciem uma possibilidade da restrição de CHO para a melhora do controle glicêmico nos pacientes com DM2 além de permitir uma diminuição no uso dos medicamentos para a doença.

Para Hussain et al.<sup>43</sup>, em um estudo realizado com 373 participantes maiores de 18 anos, a redução da ingestão de CHO implicou em melhora na glicemia e perda de peso quando comparada a uma redução de calorias totais em indivíduos diabéticos obesos. Os 373 participantes apresentavam sobrepeso ou obesidade e 102 deles eram portadores de DM2. Os voluntários poderiam escolher o tipo de dieta conforme sua preferência. Dessa amostra, 143 participantes, 27 homens e 116 mulheres, escolheram a dieta com redução nas calorias (DRCL), contendo 2.200kcal, e os demais, 59 homens e 121 mulheres, escolheram a DRC, especificamente a dieta cetogênica com recomendação de 20g de CHO por dia. Avaliou-se peso, HbA<sub>1c</sub>, níveis de glicose, IMC e circunferência da cintura.

Os participantes do grupo com DRCL que usavam medicamentos antidiabéticos tiveram a dosagem inicial reduzida pela metade e os participantes do grupo com DRC tiveram a medicação interrompida já no início do programa alimentar.

Das variáveis avaliadas, o peso (de DRCL 95,71 ± 9,56 e DRC 104 ± 18,89 para DRCL 89,02 ± 5,97 e DRC 91,56 ± 17,45; p < 0,001), o IMC (de DRCL 36,31 ± 2,63 e DRC 39,84 ± 6,40 para DRCL 33,87 ± 2,75 e DRC 35,05 ± 5,90; p < 0,001) e a circunferência da cintura (de DRCL 113,92 ± 8,43 e DRC 115,27 ± 10,45 para DRCL 109,94 ± 9,07 e DRC 106,81 ± 9,36; p < 0,001) diminuíram de forma estatisticamente significativa em ambos os grupos, embora o grupo com DRC tenha obtido um resultado ainda mais expressivo. Já os níveis de glicose e de HbA<sub>1c</sub> reduziram de forma estatisticamente significativa nos diabéticos de ambos os grupos, embora o resultado também tenha sido mais expressivo no grupo com DRC (semana 0: DRCL 8,2 ± 0,3 e DRC 7,8 ± 0,1; semana 24: DRCL 7,9 ± 0,3 e DRC 6,7 ± 0,3; p < 0,0001). Sabe-se que, de acordo com os valores de referência citados em fisiopatologia do DM2, os valores apresentados como resultado neste estudo ainda não se encontram dentro dos valores normais, porém, a duração do estudo foi apenas de 24

semanas, podendo ter reduzido mais se o estudo perdurasse.

Davis et al.<sup>32</sup> compararam os efeitos da DRC e da DRG em 1 ano de intervenção, analisando perda de peso e HbA<sub>1c</sub>. A amostra continha 105 adultos com sobrepeso e DM<sub>2</sub>, sendo 82 mulheres e 23 homens. Os indivíduos que consumiram DRC ingeriram 20 a 25g deste nutriente por dia, dependendo do peso de cada um (como alguns perderam peso já de início, foi permitido um acréscimo de 5g de carboidrato por semana). Os voluntários que ficaram com DRG reduziram o consumo de gordura para 25% das necessidades energéticas baseadas no peso inicial.

Quanto aos medicamentos, para o grupo com DRC, a sulfonilureia foi retirada e a insulina foi reduzida em 50% no início da intervenção, e, para o grupo com DRG, a sulfonilureia e a insulina foram reduzidas em 50% e 25%, respectivamente.

Os autores observaram que nos 3 primeiros meses a perda de peso ocorreu mais rapidamente no grupo com DRC (1,7kg/mês – IC95% 1,4-2,0) do que no grupo com DRG (1,2kg/mês – IC95% 0,86-1,5), mas, em 1 ano, observou-se uma redução semelhante de 3,4% nos dois grupos dietéticos, em decorrência do ganho de peso de 0,23kg/mês (IC95% 0,09-0,35) do grupo com DRC em comparação a um efeito platô com ganho de peso médio de 0,01kg/mês (IC95% 0,13-0,14) do grupo com DRG. A redução do peso foi estatisticamente significativa em ambos os grupos (p=0,005). Portanto, é importante analisar não somente o efeito inicial do tratamento para perda de peso, mas também a manutenção desse peso após o processo de emagrecimento. Quanto à HbA<sub>1c</sub>, não houve alteração estatisticamente significativa em nenhum dos grupos no período de 1 ano, sendo explicada pela redução conservadora de medicamentos durante a intervenção. Os autores concluem, portanto, que as diferenças nos efeitos da dieta com DRC a curto prazo não foram sustentados.

Ao analisar os efeitos de uma DRC em comparação a uma dieta convencional na DM<sub>2</sub>, Haimoto et al.<sup>20</sup> descobriram que uma pequena redução do CHO já provoca diferenças significativas. Os autores realizaram uma intervenção de 2 anos em 133 participantes com DM<sub>2</sub> e analisaram IMC, HbA<sub>1c</sub> e a dose de fármacos antidiabéticos. Desses 133 participantes, 57 deles, sendo 23 homens e 34 mulheres, com idade média de 69 ± 11 anos, escolheram a dieta convencional (DCONV) com 55-60% de CHO, até 30% de gordura e as demais contribuições energéticas advindas de proteína. Já os outros 76 participantes, 40 homens e 36 mulheres com idade média de 64 ± 7 anos, escolheram a DRC, eliminando o CHO de uma ou duas refeições principais

e de todos os lanches, mas consumindo proteína e gordura de forma liberada.

Como resultado, o grupo com DRC consumiu 45% de CHO, reduzindo esse macronutriente em 12% quando comparado ao grupo com DCONV. Após 2 anos, os níveis de HbA<sub>1c</sub> reduziram de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (linha de base - DRC 10,9 ± 1,6%; 6 meses – DRC 7,4 ± 1,4%; p < 0,001), embora o IMC tenha reduzido apenas ligeiramente, sem significância estatística (p = 0,057). Já as doses de sulfonilureias foram reduzidas, (glibenclamida: de 6 a 1, reduzindo de 4mg para 2,5mg no final dos 6 meses; glicemipirida: de 1 a 0, começando com 3mg e retirando o medicamento), embora 1 participante que não ingeria nenhuma sulfonilureia precisou receber tolbutamida de 500mg. Não houve discussão do artigo sobre esse dado controverso, porém, o indivíduo poderia estar tomando outro medicamento antidiabético, tendo sido alterada apenas a classe de medicamento prescrito.

Por outro lado, Westman et al.<sup>44</sup> buscaram testar a hipótese de que uma DRC levaria a uma melhora no controle glicêmico ao longo de 24 semanas em pacientes com obesidade e DM<sub>2</sub>, mediante ensaio clínico randomizado. O estudo abrangeu 49 voluntários entre 18 a 65 anos com IMC de 27 a 50kg/m<sup>2</sup>, que foram divididos em dois grupos: aqueles com DRC, especificamente dieta cetogênica com o consumo de até 20g de CHO por dia, e aqueles com DRCL, mediante déficit de 500kcal por dia baseado na dieta de manutenção de peso conforme o peso de cada um. Analisou-se a perda de peso, a HbA<sub>1c</sub> e a redução dos medicamentos para DM<sub>2</sub>. Os resultados foram expressivos: o grupo com DRC apresentou maiores melhorias na HbA<sub>1c</sub> (-1,5% versus -0,5%; p = 0,03) e no peso corporal (-11,1kg versus -6,9kg; p = 0,008) em comparação com o grupo da DRCL, embora apenas a redução do peso corporal tenha sido um valor estatisticamente significativo. Além disso, os medicamentos para DM<sub>2</sub> foram reduzidos ou eliminados em 95,2% no grupo com DRC versus 62% no grupo com DRCL.

Por fim, o estudo realizado por Dashti et al.<sup>33</sup> destaca os efeitos benéficos da DRC em indivíduos diabéticos obesos (IDO) em comparação a indivíduos obesos com nível normal de glicose sanguínea (INDO). O estudo foi composto por 64 participantes com IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup> divididos em 2 grupos: um com 30 participantes com altos níveis de glicemia (10.5 ± 3.0 mmol/l) e outro com 33 participantes com níveis normais (5.1 ± 0.4 mmol/l). A intervenção durou 56 semanas e foram analisados peso e nível de glicemia. Todos os participantes foram instruídos a consumir 20g de CHO e 80 a 100g de proteínas.

Ao final dessas 56 semanas, o peso corporal (semana 1 - IDO 108,081 ± 21,245kg e INDO 105,273 ± 15,377kg; semana 56 – IDO 83,536 ± 18.030kg e INDO 74,923 ± 11,384kg; p < 0,0001) e o nível de glicemia (semana 1 - IDO 10,481 ± 3,026 e INDO 5,127 ± 0,440 mmol/l; semana 56 – IDO 4,874 ± 0,556 mmol/l e INDO 4,726 ± 0,529 mmol/l; p = 0,0069) melhoraram de forma estatisticamente significativa em ambos os grupos, embora esses parâmetros tenham sido mais acentuados no IDO, o que aponta maiores benefícios da DRC para esse tipo de grupo. Além do valor terapêutico dessa dieta, o estudo demonstra que essa é uma abordagem segura para se usar por um longo período em indivíduos diabéticos obesos.

Vale ressaltar que, embora a maioria dos estudos não tenha relatado efeitos colaterais das dietas, Westman et al<sup>43</sup> mencionou sintomas durante o estudo sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como cefaleias (DRC: 53,1%, DRCL: 46,3%), constipação (DRC: 53,1%, DRCL: 39,0%), diarreia (DRC: 40,6%, DRCL: 36,6%), insônia (DRC:

31,2%, DRCL: 19,5%) e dor nas costas (DRC: 34,4%, DRCL: 39,0%).

No entanto, Saslow et al.<sup>42</sup> observaram que o grupo com DRC relatou maior redução da azia (mês 0: DRC 1,8 (1,0) e DMC 1,4 (0,6); mês 3: DRC 1.1 (0,3) e DMC 1,4 (0,7)), do humor negativo entre as refeições (mês 0: DRC 1,8 (0,6) e DMC 1,8 (0,7); mês 3: DRC 1.3 (0,5) e DMC 1,6 (0,7)) e do sofrimento do DM2 (mês 0: DRC 1,8 (0,5) e DMC 2,3 (0,9); mês 3: DRC 1.3 (0,6) e DMC 2,1 (0,8)) em comparação com o grupo de DMC, embora apenas a redução da azia tenha apresentado diferença estatisticamente significativa. Além disso, dentro do grupo com DRC, os participantes tiveram um aumento da constipação. Faz-se necessário, portanto, um acompanhamento contínuo por profissional qualificado caso surja sintomatologia específica que exija ajuste ou alteração completa da estratégia.

Para uma melhor compreensão dos resultados apresentados neste artigo, o quadro 1 aponta se os biomarcadores analisados obtiveram significância estatística como resultado dos estudos.

**Quadro 1** - Resultados dos estudos conforme a significância estatística dos biomarcadores analisados nos grupos-controle e nos grupos-impacto, com dieta restritiva em CHO

ESTUDO	BIOMARCADORES	GRUPO CONTROLE	GRUPO IMPACTO
Huhmann et al.	Glicemia Insulina	↓ ↓	↓↓ ↓
Guldbrand et. al	Peso IMC HbA <sub>1c</sub> HDL-c LDL-c Insulina	↓ ↓ ↓ ↑ ↓ ↓	↓ ↓ ↓↓ ↑↑ ↓ ↓
Saslow et. al	IMC HbA <sub>1c</sub> Peso	↓ - ↓	↓ ↓ ↓
Hussain et al.	HbA <sub>1c</sub> Glicemia IMC CC	↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓
Davis et. al	Peso HbA <sub>1c</sub>	↓↓ ↓	↓↓ ↓
Haimoto et. al	IMC HbA <sub>1c</sub>	↓ ↓	↓ ↓↓
Westman et al.	IMC HbA <sub>1c</sub>	↓↓ ↓	↓↓ ↓↓
Dashti et. al	Peso Glicemia	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓

CC: circunferência da cintura; ↓: reduziu, porém, sem significância estatística; ↓↓: reduziu de forma estatisticamente significante; - : não houve redução alguma.

Nota-se que os biomarcadores, em sua maioria, reduziram em ambos os grupos – controle e com dietas restritivas em CHO – demonstrando que ambas as estratégias sejam válidas para o controle dos biomarcadores referentes ao DM2. Porém, alguns

pontos são difíceis de serem analisados uma vez que o tempo dos estudos foi curto, sendo 2 anos o estudo de maior tempo e a redução de carboidrato tenha sido diferente entre as metodologias apresentadas.



Outro ponto importante a destacar é a significância estatística. Em nenhum dos estudos os biomarcadores considerados tiveram essa significância no grupo controle sem ter havido, concomitantemente no grupo com dieta restritiva em CHO. Isso demonstra que, nada obstante ambas as estratégias serem válidas, alguns pontos ainda sobressaem na dieta com restrição de CHO.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ainda não exista consenso sobre a caracterização da DRC quanto à distribuição dos macronutrientes, uma pequena redução do consumo de CHO na dieta já tem se mostrado como uma estratégia eficaz para a melhoria dos biomarcadores relacionados ao DM2 e suas complicações.

A significativa redução ou até mesmo a retirada dos medicamentos antidiabéticos nos indivíduos que reduziram o consumo de CHO sugere que esta é uma possível estratégia a ser utilizada como terapia coadjuvante do DM2.

Necessário ressaltar que, apesar dos resultados positivos apresentados com o uso de DRC em diabéticos, deve-se sempre levar em consideração a individualidade do paciente e sua tolerância a este tipo de intervenção nutricional, uma vez que a não adaptação pode dificultar a adesão do paciente ao plano alimentar e consequentemente o controle da patologia.

Além disso, é de extrema importância o acompanhamento com um profissional nutricionista para a elaboração de uma DRC tendo em vista a diferença qualitativa dos CHOs, os percentuais dos outros macronutrientes a serem distribuídos nessa dieta e o grau de resistência insulínica ou de deficiência na secreção desse hormônio.

Embora não tenha sido tema de inclusão nesta revisão, vários artigos foram encontrados associando a DRC com a prática de exercício físico<sup>45-47</sup>, sendo um ponto de suma importância ao analisar a glicemia com a DRC e a prática de exercício físico, tanto para possível melhora do parâmetro associado quanto para o cuidado ao se restringir CHO quando o indivíduo é praticante de atividade física.

Por fim, os artigos que compuseram esta revisão apresentaram alguns resultados adversos a nível de HbA<sub>1c</sub>, mostrando-se necessária a realização de mais estudos randomizados de longo prazo sobre a temática para que seja possível elucidar e aprofundar a compreensão do real efeito da DRC em portadores de DM2.

## REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization [homepage na internet]. Diabetes [acesso em 28 ago 2019]. Disponível em: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/va](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/va)
- 2 VIGITEL Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
- 3 Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2016;350(8):496-504.
- 4 World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/whr/2002/en/>
- 5 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015) [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
- 6 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*, 2012;35(6):1364-1379.
- 7 Sociedade Brasileira de Diabetes. Medicamentos orais no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/006-Diretrizes-SBD-Medicamentos-Orais-pg48.pdf>
- 8 Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS Jr, Brinkworth GD. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *The Am J Clin Nutr*, 2015;102(4):780-790.
- 9 Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Accurso A, Frassetto L, Gower BA, McFarlane SI, Nielsen JV, Krarup T, Saslow L, Roth KS, Vernon MC, Volek JS, Wilshire GB, Dahlqvist A, Sundberg R, Childers A, Morrison K, Manninen AH, Dashti HM, Wood RJ, Wortman J, Worm N. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13.
- 10 Ben-Avraham S, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Shai I. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary

Intervention Randomized Controlled Trial. *Diabetes Res and Clin Pract*, 2009;86(1):41-48.

<sup>11</sup> Haimoto H, Sasakabe T, Wakai K, Umegaki H. Effects of a low-carbohydrate diet on glycemic control in outpatients with severe type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6(1):21.

<sup>12</sup> Wylie-Rosett J, Aebersold K, Conlon B, Isasi CR, Ostrovsky NW. Health effects of low-carbohydrate diets: where should new research go? *Curr Diab Rep*, 2013; 13(2):271-278.

<sup>13</sup> Forouhi NG, Sharp SJ, Du H, van der A DL, Halkjaer J, Schulze MB, Tjønneland A, Overvad K, Jakobsen MU, Boeing H, Buijsse B, Palli D, Masala G, Feskens EJ, Sørensen TI, Wareham NJ. Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition cohorts. *The Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1632-1641.

<sup>14</sup> Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Sneltselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006 ;295(6) :655-666.

<sup>15</sup> Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, Rodabough RJ, Sneltselaar L, Thomson C, Tinker L, Vitolins M, Prentice R. Low-fat dietary and weight change over 7 years: the women's health initiative dietary modification trial. *JAMA*. 2006;295(1):39-49.

<sup>16</sup> Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Treated Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1500-1511

<sup>17</sup> Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MPS, Ramos AJS, Forte AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli D, Franco LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5):137-140.

<sup>18</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Health Information [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/all-content>

<sup>19</sup> Seshasai RKS, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum

RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841.

<sup>20</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med*. 1998;15(7):539-553.

<sup>21</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [acesso em 02 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>

<sup>22</sup> Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP: nutrição. 3 ed. São Paulo: Manole; 2014.

<sup>23</sup> Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Elsevier; 2013.

<sup>24</sup> Lyra R, Cavalcanti N. Diabetes Mellitus. 3. ed. São Paulo: Ac Farmacêutica; 2013.

<sup>25</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. O teste de hemoglobina glicada (A1C): o que é e para que serve. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/ultimas/656-o-teste-de-hemoglobina-glicada-a1c-o-que-e-e-para-que-serve>

<sup>26</sup> Manual MDS [homepage na internet]. Obesidade [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/obesidade-e-s%C3%ADndrome-metab%C3%B3lica/obesidade>

<sup>27</sup> Ministério da Saúde. IMC em adultos. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos>

<sup>28</sup> Ministério da Saúde. Só o IMC não diz como você está. [acesso em 22 dez de 2019] Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40508-so-o-imc-nao-diz-como-voce-esta>

<sup>29</sup> Pereira, R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. *Cadernos UniFOA*. v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.

<sup>30</sup> Lima, ES; Couto, RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2006;42(3), p. 169-179. v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.

<sup>31</sup> Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção d Aterosclerose – 2017. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível

em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02\\_DI\\_RETRIZ\\_DE\\_DISLIPIDEMIAS.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DI_RETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf)

<sup>32</sup> Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1147-1152.

<sup>33</sup> Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI, Al-Zaid NS. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem*. 2007; 302(1-2):249-256.

<sup>34</sup> NORDLI JR, Douglas R.; DE VIVO, Darryl C. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia*. 1997;38(7):743-749., v. 38, n. 7, p. 743-749, 1997.

<sup>35</sup> Liga Brasileira de Epilepsia. ABC da epilepsia. [acesso em: 22 dez 2019]. Disponível em: <http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2019/06/ABC-Dieta-JUL-04.pdf>

<sup>36</sup> Gomes, TK DC., Oliveira, SLD., Ataíde, TDR., & Trindade Filho, EM. O papel da dieta cetogênica no estresse oxidativo presente na epilepsia experimental. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 2011;17(2): 54-64.

<sup>37</sup> Atkins, RDC. Dr. Atkins' new diet revolution. Government Institutes; 2002.

<sup>38</sup> Eades MR, Eades MD. Protein power: the high-protein/low carbohydrate way to lose weight, feel fit, and boost your health-in just weeks. Nova York: Bantam; 2009.3.

<sup>39</sup> Agatston A. The south beach diet: the delicious, doctor-designed, foolproof plan for fast and healthy weight loss. Nova York: Macmillan; 2005.

<sup>40</sup> Huhmann MB, Yamamoto S, Neutel JM, Cohen SS, Ochoa Gautier JB. Very high-protein and low-carbohydrate enteral nutrition formula and plasma glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover trial. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):45.

<sup>41</sup> Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, Ostgren CJ, Nystrom FH. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia*. 2012;55(8):2118-2227.

<sup>42</sup> Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, Murphy EJ, Cox RM, Moran P, Hecht FM. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS one* [periódico online], 2014. Abr [capturado 2014 Abr 09; 9(4)]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>

<sup>43</sup> Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 2012;28(10):1016-1021.

<sup>44</sup> Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5(1):36.

<sup>45</sup> Zadeh, MAM, Kargarfard, M, Marandi, SM, & Habibi, A. Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2018; 17(2): 253.

<sup>46</sup> Dastbarhagh, H., Kargarfard, M., Abedi, H., Bambaiechi, E., & Nazarali, P. (2019). Effects of food restriction and/or aerobic exercise on the GLUT<sub>4</sub> in type 2 diabetic male rats. *International journal of preventive medicine*. 2019; 10: 139.

<sup>47</sup> Zdrodowska, B., Leszczyńska, K., & Leszczyński, R. The influence of exercises on rehabilitation and reconditioning tables on carbohydrate management in type 2 diabetic patients. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2018; 45(270), 242-247.