



Regiany Paula Gonçalves de Oliveira
Reginaldo Gonçalves de Oliveira Filho
(Organizadores)

Revisão da Teoria e da **Prática Médica**

**Atena**
Editora
Ano 2019

Regiany Paula Gonçalves de Oliveira
Reginaldo Gonçalves de Oliveira Filho
(Organizadores)

Revisão da Teoria e da Prática Médica

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Geraldo Alves
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.ª Dr.ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
R449	Revisão da teoria e da prática médica [recurso eletrônico] / Organizadores Regiany Paula Gonçalves de Oliveira, Reginaldo Gonçalves de Oliveira Filho. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Revisão da Teoria e da Prática Médica; v. 1) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-606-5 DOI 10.22533/at.ed.065190309 1. Médicos – Prática. 2. Medicina – Pesquisa – Brasil. I. Oliveira, Regiany Paula Gonçalves de. II. Oliveira Filho, Reginaldo Gonçalves de. III. Série. CDD 610.696
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Parafraseando um dos médicos mais brilhantes de toda história, considerado por muitos como o pai da medicina moderna, Sir Clàude Bernard, a Medicina é a ciência das verdades efêmeras e a arte das incertezas; tal máxima expressa o cerne da Medicina Baseada em Evidências.

Com o advento das tecnologias, o volume de informações se multiplica exponencialmente e a competitividade imposta pelo mercado de trabalho nos propõe que sejamos profissionais cada vez mais atualizados.

Posto isso, para que fiquemos afastados do “*burn out*”, devemos nos valer de ferramentas que otimizem o nosso tempo e, ao mesmo tempo, nos ofereça o diferencial que precisamos para impulsionar nossa vida profissional.

Neste contexto, coletâneas como a proposta pela Atena Editora em “Revisão da Teoria e Prática Médica” apresentam-se como uma opção contemporânea, prática e multidisciplinar. Dividido em dois volumes, o primeiro enfatiza trabalhos em Medicina Paliativa, Estratégia em Saúde da Família, Obstetrícia, Toxicologia e Parasitologia.

Ao decorrer destes capítulos serão expostos trabalhos de diversos autores que contribuíram com o desenvolvimento da ciência em suas respectivas áreas, tornando assim, principalmente pela pluralidade, este material único e especial.

Desejamos-lhe uma boa leitura!

Regiany Paula G. de Oliveira
Reginaldo G. de Oliveira Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
VALIDAÇÃO DE ESCALAS PSICOMÉTRICAS DE QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADOS PALIATIVOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	
<i>Jônatas Ferreira de Sá</i>	
<i>Andréia Carla Sarubi Lobo</i>	
<i>Bruno Luis Nunes da Silva</i>	
<i>Isaac Daniel França Corado</i>	
<i>Larissa Tsukuda</i>	
<i>Marcello Bertoldi Sanchez Neves</i>	
<i>Taiza de Oliveira Zago</i>	
<i>Juliana Dias Reis Pessalácia</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903091	
CAPÍTULO 2	13
PAPEL DOS FISIOTERAPEUTAS ONCOLÓGICOS NOS CUIDADOS PALIATIVOS EFETUADOS EM CRIANÇAS COM CÂNCER: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
<i>Wellington Jose Gomes Pereira</i>	
<i>Simone Cristina Pires Domingos</i>	
<i>Cristiane Gonçalves Ribas</i>	
<i>Edson Cit junior</i>	
<i>Sonia Aparecida de Almeida Brito</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903092	
CAPÍTULO 3	26
DESORDENS MENTAIS PROVOCADAS PELA SÍNDROME DE ALIENAÇÃO PARENTAL	
<i>Irismar Pereira</i>	
<i>Adailson Silva Moreira</i>	
<i>Silvia Araújo Dettmer</i>	
<i>Elton Fogaça Costa</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903093	
CAPÍTULO 4	38
ESTIGMATIZAÇÃO E ARTE: A REPRESENTAÇÃO ARTISTICA DA LEPROSA EM PINTURAS DE BRUEGEL – O VELHO	
<i>Wenberger Lanza Daniel De Figueiredo</i>	
<i>Diego Monteiro de Carvalho</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903094	
CAPÍTULO 5	44
UP, ALTAS AVENTURAS E O ENVELHECIMENTO ATIVO	
<i>Luis Eduardo Gloss de Moraes Marquardt</i>	
<i>Anelise Côbo Prata</i>	
<i>Caroline Gabriela Xavier Ferreira</i>	
<i>Ellen Moreira Cordeiro</i>	
<i>Fernando Sugimoto</i>	
<i>Adailson da Silva Moreira</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903095	

CAPÍTULO 6	55
ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL PARA PREVENÇÃO DA OCORRÊNCIA E RECIDIVA DE UROLITÍASE	
<i>Priscylla Tavares Almeida</i>	
<i>Maria Auxiliadora Macêdo Callou</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903096	
CAPÍTULO 7	59
ANÁLISE DA PERCEPÇÃO DOS CUIDADORES NO MANEJO DE PACIENTES SEQUELADOS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	
<i>Kleitton Ferreira Sousa</i>	
<i>Pedro Henrique Rocha Martins</i>	
<i>Aldicleya Lima Luz</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903097	
CAPÍTULO 8	69
PERFIL FARMACOLÓGICO DE PORTADORES DE DOENÇAS CRÔNIAS NÃO- TRANSMISSÍVEIS (DCNT)	
<i>Danielle Cristina Tonello Pequito</i>	
<i>Monica Mussolini Larroque</i>	
<i>Silvana Cristina Pando</i>	
<i>Jessica Penha Passos</i>	
<i>Letícia Nunes Gontijo</i>	
<i>Letícia Ferreira Amaral</i>	
<i>Rusllan Ribeiro de Paiva Ferreira</i>	
<i>Josnei De Menech</i>	
<i>Laisa Mansano</i>	
<i>Luiz Gustavo Bernardes</i>	
<i>Laís Queiroz Moraes</i>	
<i>Julie Massayo Maeda Oda</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903098	
CAPÍTULO 9	81
PERCEPÇÃO DOS ACADÊMICOS DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTÁCIO DE SÁ DO CÂMPUS JOÃO UCHÔA – RJ SOBRE A IMPORTÂNCIA DA SUA INSERÇÃO NA PRÁTICA DA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA	
<i>Tereza Claudia de Andrade Camargo</i>	
<i>Amanda Aparecida da Silva Machado</i>	
<i>Vitoria Sousa Melo de Oliveira</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0651903099	
CAPÍTULO 10	90
RELATO DE EXPERIÊNCIA: CONTRIBUIÇÃO DO GENOGRAMA E ECOMAPA PARA A EFETIVIDADE DAS AÇÕES DA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA	
<i>Amany Hatae Campoville</i>	
<i>Stephanie Moreira</i>	
<i>Karine Bianco da Cruz</i>	
<i>Marcelo Kwiatkoski</i>	
<i>Tatiana Carvalho Reis Martins</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030910	

CAPÍTULO 11	98
O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DIABÉTICOS NO SUDOESTE DO MARANHÃO E UMA RELAÇÃO ENTRE O USO DA GLIBENCLAMIDA E O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	
<i>Pedro Henrique Rocha Martins</i>	
<i>Kleiton Ferreira Sousa</i>	
<i>Guilherme Cartaxo de Sousa Melo</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030911	
CAPÍTULO 12	111
O VENENO DE JARARACA E OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA	
<i>Álvaro Hadad Filho</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030912	
CAPÍTULO 13	123
PERCEPÇÃO DE USUÁRIOS DO HIPERDIA SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE, EM OLINDA, PERNAMBUCO	
<i>Moab Duarte Acioli</i>	
<i>Mariana Beatriz Silva Torres Galindo</i>	
<i>Gabrielle Lins Serra</i>	
<i>Bárbara Azevedo Neves Cavalcanti</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030913	
CAPÍTULO 14	135
SUSPEIÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS ENTRE MULHERES USUÁRIAS DO PROGRAMA HIPERDIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE EM OLINDA	
<i>Moab Duarte Acioli</i>	
<i>Gabrielle Lins Serra</i>	
<i>Bárbara Azevedo Neves Cavalcanti</i>	
<i>Mariana Beatriz Silva Torres Galindo</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030914	
CAPÍTULO 15	146
DISTRIBUIÇÃO DE NASCIMENTO POR VIA VAGINAL E CESÁRIA NO ESTADO DO PARÁ	
<i>Talita Pompeu da Silva</i>	
<i>Flávia Andrea Costa Silva;</i>	
<i>Juliane Serrão Bitencourt</i>	
<i>Kleber Augusto Fernandes de Moraes</i>	
<i>Tyanna Maria Bonfim de Moraes</i>	
<i>Raphael Caetano Rosa Abreu</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030915	
CAPÍTULO 16	158
RELATO DE EXPERIÊNCIA DO V MUTIRÃO DE SÍNDROME DE ZIKA CONGÊNITA DO ESTADO DO CEARÁ	
<i>Erlane Marques Ribeiro</i>	
<i>Joana Amaral Acioly</i>	
<i>Érika Suyane Freire</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030916	

CAPÍTULO 17	164
ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL E A PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA: REVISÃO INTEGRATIVA	
<i>Vitoria Christini Araújo Barros</i>	
<i>Rita de Cássia Sousa Lima Neta</i>	
<i>Dailane Ferreira Sousa</i>	
<i>Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro</i>	
<i>marcelino Santos Neto</i>	
<i>Janaina Miranda Bezerra</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030917	
CAPÍTULO 18	174
A EPISIOTOMIA COMO PRÁTICA ROTINEIRA NA ATENÇÃO AO PARTO E NASCIMENTO	
<i>Jônatas Ferreira de Sá</i>	
<i>Isaac Daniel França Corado</i>	
<i>Larissa Tsukuda</i>	
<i>Letícia Costa Coêlho</i>	
<i>Taiza de Oliveira Zago</i>	
<i>Renata Campos de Pieri</i>	
<i>Vitor Ricobello Tavares</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030918	
CAPÍTULO 19	186
SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON EM UM PACIENTE COM ARTRITE GOTOSA: UM RELATO DE CASO	
<i>Marcus Henrique Bandeira Dourado</i>	
<i>Murilo Lima Diniz Barbosa Romero</i>	
<i>Renata Brito Marinho</i>	
<i>João Menezes Júnior</i>	
<i>Aldicléya Lima Luz</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030919	
CAPÍTULO 20	187
CINQUENTA ANOS DA LAGOQUILASCARIÁSE NO BRASIL (1968-2018)	
<i>Darlan Moraes Oliveira</i>	
<i>Jussara da Silva Nascimento Araújo</i>	
<i>Alice Silau Amoury Neta</i>	
<i>Jael Sanches Nunes</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030920	
CAPÍTULO 21	192
LEISHMANIOSE VISCERAL: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS EM HUMANOS	
<i>Tyanna Maria Bonfim de Moraes</i>	
<i>Cecilma Miranda de Sousa Teixeira</i>	
<i>Raphael Caetano Rosa Abreu</i>	
<i>Talita Pompeu da Silva</i>	
<i>Kleber Augusto Fernandes de Moraes</i>	
DOI 10.22533/at.ed.06519030921	

SOBRE OS ORGANIZADORES.....	202
ÍNDICE REMISSIVO	203

O VENENO DE JARARACA E OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Álvaro Hadad Filho

Doutorando em Filosofia pela Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas (FFLCH) da Universidade de São Paulo (USP).

São Paulo - SP.

RESUMO: O conceito de secreção interna exerceu um importante papel heurístico na fisiologia do final do século XIX e início do século XX. Uma das áreas de pesquisa em que esse conceito foi aplicado de forma particularmente bem sucedida são as investigações acerca da regulação da pressão arterial normal e da fisiopatologia da hipertensão. Neste capítulo, indicamos as principais etapas do esclarecimento experimental do sistema renina-angiotensina e discutimos como o desenvolvimento dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, especialmente o captopril, pode ser visto como a consequência direta de um aprofundamento de conhecimentos fisiopatológicos prévios. Esse embasamento em sólidos conhecimentos fisiopatológicos torna o captopril uma terapia essencialmente racional, já que sua eficácia é claramente explicada pelo seu mecanismo de ação.

PALAVRAS-CHAVE: História da medicina, sistema renina-angiotensina, iECA, captopril, *Bothrops jararaca*.

THE VENOM OF BOTHROPS JARARACA AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

ABSTRACT: The concept of internal secretion has played a major heuristic role in the physiological studies of the end of the nineteenth century and beginning of the twentieth. One area of research that has particularly benefited from the application of this concept is the investigation of normal blood pressure and hypertension. In this chapter, I intend to indicate the most relevant steps in the experimental clarification of the renin-angiotensin system. Then, I try to show how this previous physiological knowledge culminated in the development of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, specially captopril. I conclude the text arguing that basing therapy on a solid knowledge of physiopathology guarantees its efficacy and, especially, its rationality.

KEYWORDS: History of medicine, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Bothrops jararaca*.

1 | INTRODUÇÃO

A produção de novos recursos terapêuticos é uma expectativa que tanto médicos quanto pacientes nutrem em relação à pesquisa laboratorial biomédica. Como uma

consequência dessa expectativa, coloca-se a questão de saber por quais vias ela pode ser satisfeita, isto é, quais são as estratégias de pesquisa que possibilitam o progresso na terapêutica, compreendido como a produção de novos tratamentos com eficácia demonstrada. Neste capítulo, recorreremos a um exemplo histórico para esboçarmos uma resposta a essa questão e apresentaremos o desenvolvimento dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), em geral, e do captopril, em particular, como a ilustração de um modelo ideal de desenvolvimento de novos recursos terapêuticos, especialmente de novos fármacos. Diferentemente de alguns medicamentos atualmente utilizados na prática clínica, cujo mecanismo de ação não é completamente compreendido, os iECAs são o resultado de um processo de esclarecimento experimental de um importante sistema envolvido na regulação da pressão arterial normal, mas também implicado na hipertensão essencial. Como tentaremos argumentar, a fundamentação da terapêutica em sólidos conhecimentos fisiopatológicos prévios garante não apenas a sua eficácia, mas também e sobretudo a sua racionalidade.

Para atingirmos nosso objetivo, utilizaremos basicamente artigos científicos publicados entre 1898, ano de descrição da renina, e 1977, ano de apresentação do captopril à comunidade científica, ainda que eventualmente façamos referência a obras fora desse período. Recorrendo a uma literatura talvez excessivamente técnica, pretendemos sublinhar os aspectos lógicos e experimentais envolvidos na elucidação dos componentes do sistema renina-angiotensina, com o esclarecimento da sua participação na hipertensão arterial e com a sua tomada como foco da ação terapêutica. Gostaríamos ainda de observar, antes de passarmos às exposições propriamente ditas, que as ideias aqui defendidas não devem ser tomadas como o resultado de um trabalho acabado, mas como uma primeira aproximação e delimitação do objeto de estudo e como a formulação de hipóteses de trabalho cuja corroboração definitiva demandará uma investigação mais aprofundada da literatura relevante.

2 | A IDENTIFICAÇÃO DA RENINA E OS PRIMEIROS ESCLARECIMENTOS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

A extirpação de um órgão e a observação dos fenômenos subsequentes é um procedimento clássico de fisiologia experimental, que tenta deduzir uma função orgânica dos efeitos de sua ausência. No laboratório, o fisiologista realiza sob condições controladas, em curto espaço de tempo e de forma radical o que a doença executa de forma mais ou menos completa e, frequentemente, ao longo dos anos. No entanto, as conclusões possibilitadas por esses procedimentos são necessariamente indiretas e negativas, além de não explicarem profundamente de que forma as manifestações da carência orgânica se relacionam com sua função normal. Essas limitações intrínsecas ao método de pesquisa por extirpação são de

certa forma contornadas a partir do momento em que se reconhece a produção do que Claude Bernard (1813-1878) denominou de *secreção interna*, isto é, substâncias fisiologicamente ativas liberadas pelas glândulas diretamente na corrente sanguínea, e não através de seu duto excretor. O conceito de secreção interna é claramente apresentado por Bernard no curso de medicina do inverno de 1854-1855, no *Collège de France*. Sua formulação havia sido motivada pelas próprias pesquisas de Bernard como fisiologista, principalmente pelo reconhecimento de que o fígado, além de produzir a bile, secreta também glicose, mas diretamente na corrente sanguínea: “A história do fígado estabelece de uma maneira muito nítida que há *secreções internas*, isto é, secreções cujo produto, ao invés de ser vertido ao exterior, é transmitido diretamente ao sangue” (Bernard, 1855, p. 96-7; grifo do autor). Como veremos a seguir, o início das pesquisas acerca do sistema renina-angiotensina, sobretudo no reconhecimento da renina, é um exemplo da aplicação desse conceito.

Além de explicar a ação à distância de um órgão através da mediação de compostos liberados na circulação, o conceito de secreção interna possibilita um novo método de pesquisa em fisiologia, inverso complementar dos procedimentos de extirpação, e que consiste em demonstrar positivamente a função de um órgão através da reprodução artificial de sua atividade. Se uma função orgânica se deve à ação de um composto liberado na corrente sanguínea e se os efeitos da remoção de um órgão se devem à ausência desse composto, é possível reverter os efeitos da carência orgânica através da administração de extratos do órgão, que devem conter a sua secreção interna. No caso da renina, a utilização desse princípio levou de fato à identificação de uma secreção renal interna, mas cuja relação com os estados patológicos não deveria ser explicado por uma ausência, mas sim por um excesso de produção.

A observação clínica de pacientes com anúria completa de vários dias de duração e sem sintomas claros de uremia parecia indicar para autores como Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894) e Jacques-Arsène d’Arsonval (1851-1940) que os sintomas que normalmente são atribuídos apenas ao acúmulo de uréia devem ser causados também pela ausência ou alteração da secreção interna dos rins. Ponto de vista referendado pela patologia experimental, que era incapaz de reproduzir completamente o quadro clínico de uremia através da injeção intravenosa de grandes quantidades de uréia, e pela terapêutica experimental, já que a administração de extratos de rins de animais saudáveis em animais submetidos à nefrectomia bilateral conseguia reverter alguns sintomas de uremia, sem estimular a excreção de uréia (Brown-Séquard; d’Arsonval, 1892, p. 1399-400; Brown-Séquard, 1893). Posteriormente, a diferença entre os sinais de uremia e de hipertensão arterial de origem renal se tornaria mais clara, com a observação de que cães submetidos a nefrectomia bilateral apresentavam um quadro exuberante de uremia, sem desenvolver, no entanto, hipertensão.

Robert Tigerstedt (1853-1923) e Per Bergman (?) tentam identificar essa

"secreção interna" (*innere Sekretion*) dos rins e testar a hipótese de que ela teria um papel na regulação da circulação sanguínea, hipótese também baseada em observações anatomoclínicas da frequente associação entre doenças renais e cardíacas. Administrando diretamente na veia de roedores saudáveis extratos renais obtidos pela maceração do órgão em solução fisiológica e posteriormente submetidos a filtração, esses pesquisadores obtinham uma gradual e sustentada elevação na pressão sanguínea dos animais. Os mesmos resultados eram obtidos quando se administrava em cobaias nefrectomizadas não o extrato renal, mas o sangue das veias renais, demonstrando que a substância, diferente de todos os produtos conhecidos da secreção externa dos rins, era liberada diretamente na corrente sanguínea. Esses mesmos autores fornecem uma caracterização química inicial do composto que decidiram, "(...) por uma questão de brevidade, designar pelo nome de renina" (Tigerstedt, Bergman, 1898, p. 236). Tratava-se de uma substância solúvel em água e glicerina, inativada em altas temperaturas e incapaz de atravessar membranas de diálise. Quanto ao seu mecanismo de ação, os autores também demonstram que a elevação na pressão sanguínea não deveria ser atribuída ao aumento da frequência e força de contratilidade cardíaca, mas sim ao aumento do tônus da musculatura vascular. Os resultados dessas pesquisas são publicados em 1898 e marcam o início do esclarecimento experimental dos componentes do que seria posteriormente conhecido como sistema renina-angiotensina.

Mas os resultados das pesquisas de Tigerstedt e Bergman não seriam imediatamente explorados. De fato, ainda que as pesquisas acerca da hipertensão de origem renal tenham se multiplicado nas quatro décadas seguintes, boa parte dos trabalhos desse período pretendia explicar a associação entre alterações cardiovasculares e renais através de mecanismos físicos, ou reflexos. Por exemplo, Katzenstein (1905), que tentou reproduzir a hipertensão arterial da nefrite através do clampeamento da artéria renal negava que qualquer secreção interna fosse a causa do aumento pressórico, pois considerava os efeitos da ligadura da artéria renal muito rápidos para serem atribuídos ao acúmulo de qualquer substância. Observando que o clampeamento completo do pedículo renal não causava hipertensão, mas que apenas a constrição parcial dos vasos sanguíneos renais tinha esse efeito, esse autor conclui que a hipertensão na doença renal devia-se a um aumento da resistência vascular, com conseqüente aumento da atividade cardíaca, visando manter a perfusão renal. Ponto de vista reiterado em uma revisão dos conhecimentos acerca da fisiopatologia da hipertensão arterial publicada em 1930, onde se lê a seguinte explicação para as alterações cardiovasculares na doença renal:

Quando há aumento da resistência na circulação renal, a pressão sanguínea deve ser aumentada a fim de manter o fluxo sanguíneo normal. (...) Por raciocínio teleológico, podemos concluir que impulsos aferentes passam do rim doente até o centro vasomotor e causam vasoconstrição geral. No entanto, tal mecanismo reflexo não foi demonstrado. Denervação dos rins na glomerulonefrite crônica com

De fato, experimentos com denervação dos rins seriam realizados, como indicaremos a seguir, mas antes gostaríamos de comentar a passagem citada. Poderíamos levantar uma hipótese para a relativa negligência da ação da renina como possível causa da hipertensão: a fisiologia do final do século XIX e início do século XX ainda privilegiava explicações de tipo mecânico, em detrimento de explicações de tipo químico, que exigiam uma abstração maior do pensamento científico e o reconhecimento da possibilidade de ações à distância. Se Katzenstein tivesse realmente atentado para a possibilidade de haver uma substância vasopressora secretada pelos rins, teria concluído que sua técnica experimental era inadequada, pois, ao clampar a artéria renal junto com todo o pedículo renal, obstruía também a veia renal, por onde a secreção interna dos rins deveria chegar à corrente sanguínea. Por outro lado, se se tratasse somente de uma ação mecânica, a obstrução de qualquer ponto do leito arterial seria capaz de induzir hipertensão, e não haveria razões para a associação privilegiada das doenças cardíacas e renais.

Um procedimento experimental mais fino para reprodução da hipertensão renovascular só se tornaria amplamente disponível a partir de 1934, com as publicações de Harry Goldblatt (1891-1977). Goldblatt e colaboradores (1934) desenvolvem um aparato próprio para realizar a constrição parcial e seletiva das artérias renais de cães, procedimento que apresentava dificuldades técnicas devido à localização profunda dessas artérias no retroperitônio. Esse aparato permitia regular o grau de constrição da artéria, através da utilização de um clampe, que era aplicado inicialmente a apenas uma das artérias renais. O aumento da pressão arterial, geralmente proporcional ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo, era detectável desde os primeiros dias após a operação, sem que houvesse, no entanto, alterações da excreção de uréia. Cerca de duas semanas após o primeiro procedimento, uma outra cirurgia era realizada para restringir a artéria renal contralateral, o que normalmente levava a um aumento ainda mais expressivo dos níveis pressóricos e à morte dos animais por uremia. Esses experimentos do grupo de Goldblatt, que foram reproduzidos em diversos animais, demonstravam de forma clara que a hipertensão era uma consequência *específica* da isquemia renal, já que a constrição de outras grandes artérias, como as artérias esplênica e femoral, não afetava a pressão arterial sistêmica. Mas esses experimentos ainda não esclareciam o mecanismo de aumento da pressão após a isquemia renal. Como os próprios autores indicam, esse aumento poderia dever-se a (i) um reflexo que causaria ativação do sistema nervoso simpático; (ii) um impulso neural oriundo dos rins que estimularia a "secreção interna" de outras glândulas, como as suprarrenais; ou (iii) ao acúmulo de alguma substância na corrente sanguínea, que "(...) poderia efetuar uma ação pressórica como a de um hormônio" (Goldblatt et al. 1934, p. 373-4).

A denervação renal completa foi realizada em 1935 por Irvine Page (1901-1991),

que continuava a observar um aumento da pressão arterial após constrição da artéria renal. Os resultados de seus experimentos foram corroborados pelos trabalhos de outros pesquisadores, como Collins (1936), excluindo a intervenção de mecanismos neurais e fortalecendo a hipótese de um mecanismo humoral para a hipertensão renovascular. O reconhecimento e isolamento de outros componentes do sistema renina angiotensina corroboraria definitivamente essa interpretação.

Kohlstaedt, Helmer e Page (1940), trabalhando com extratos purificados de renina, observam que a injeção dessa substância diluída em Ringer era incapaz de realizar a vasoconstrição da cauda de cães. No entanto, diluindo renina com plasma ou sangue, os efeitos vasopressóricos típicos da substância se manifestavam, o que forçava à conclusão de que algum componente do sangue era responsável pela ativação da renina. Ainda em 1940, o grupo de Page, radicado em Indianápolis, publica simultaneamente a um grupo de pesquisadores de Buenos Aires, liderados por Eduardo Braun-Menéndez (1903-1959), trabalhos demonstrando a produção de uma substância com fortes propriedades vasopressoras através da reação da renina com pseudo-globulinas plasmáticas. Enquanto o grupo de argentinos denominava essa substância “hipertensina” (Braun-Menéndez et al., 1940), o grupo de norte-americanos referia-se a ela com o termo “angiotonina” (Page; Helmer, 1940). Apesar das diferenças terminológicas, os trabalhos dos dois grupos coincidiam ao caracterizar a renina como uma enzima, cuja ação dependia da formação de uma substância ativa diferente da própria renina, que não teria nenhuma ação direta sobre o sistema cardiovascular. A natureza enzimática da ação da renina explicaria ainda alguns fenômenos observados no laboratório, como a diminuição progressiva da resposta pressórica após administração de doses repetidas de renina (taquifilaxia) e sua ação mais lenta e prolongada, quando comparada com a ação das substâncias efetoras, isto é, da hipertensina ou da angiotonina. Em 1958, Braun-Menéndez e Page chegam a um acordo quanto à nomenclatura do sistema e criam os termos híbridos “angiotensinogênio”, para o substrato plasmático da renina, e “angiotensina”, para a substância ativa formada por ela.

É interessante observar que Braun-Menéndez não se refere mais a uma secreção interna renal em seus trabalhos. Antes, designa a hipertensina como um “princípio ativo”, ou uma “substância ativa” (Braun-Menéndez et al., 1940, p. 283). De fato, como a produção de hipertensina se dá na corrente sanguínea e como ela não é o produto direto da secreção orgânica, não faria sentido estrito referir-se a ela como uma secreção interna. De qualquer forma, parece-nos possível interpretar a noção de substância ativa como uma generalização do conceito de secreção interna, já que uma substância com atividade fisiológica à distância não se limita mais ao produto direto da atividade orgânica, mas passa a poder ser produzida em qualquer ponto da economia e também fora do organismo. Essa transição conceitual já aproxima, portanto, a terapêutica da fisiologia, já que nessa perspectiva não há diferença essencial entre substâncias orgânicas e artificiais. Um medicamento que age sobre

um sistema fisiológico será igualmente tomado como uma substância ativa. Mas retornaremos a esse ponto mais à frente.

Ainda em 1954 e portanto antes da padronização terminológica, Leonard Skeggs (1918-2002), tentando purificar a hipertensina, demonstra não haver apenas uma forma dessa substância, mas duas, ambas com propriedades vasopressoras quando injetadas na corrente sanguínea. Trata-se, como o próprio autor reconhece (Skeggs, 1954, p. 275), de um achado fortuito, obtido quando se incubavam o substrato de proteínas plasmáticas e a hipertensina na presença de íons cloreto. Esses resultados indicavam que a transformação de hipertensina I em hipertensina II, conforme nomenclatura adotada por Skeggs na época, também era uma reação enzimática. Tendo-se reconhecido que a atividade pressórica da hipertensina I dependia da sua conversão em hipertensina II por uma proteína plasmática, restava apenas identificar e isolar essa enzima, o que foi realizado dois anos mais tarde pelo próprio grupo de Skeggs (1956). Essa enzima, que seria posteriormente conhecida como enzima conversora de angiotensina (ECA), constitui o último componente do sistema renina-angiotensina que gostaríamos de indicar neste trabalho. A partir de agora, já temos elementos suficientes para relatar como o reconhecimento prévio de um importante sistema de regulação da pressão arterial normal, e também implicado na hipertensão arterial, pode se tornar o foco preferencial dos esforços de produção de novas terapêuticas.

3 | A SÍNTESE DO CAPTOPRIL COMO A REALIZAÇÃO DE UMA IDEIA

O reconhecimento de que a renina poderia estar relacionada com as doenças cardiovasculares é tão antiga quanto os trabalhos de Tigerstedt e Bergman (1898, p. 271), que já levantam a possibilidade de um aumento da atividade dessa substância estar implicado na hipertrofia cardíaca, através de um aumento da resistência vascular. Na maior parte dos trabalhos relatados ao longo da seção anterior, podemos apontar o reconhecimento, expresso ou implícito, da importância das pesquisas acerca do sistema renina-angiotensina para a compreensão da hipertensão essencial e, conseqüentemente, para o tratamento dessa condição. A fim de oferecer uma prova dessa atenção às implicações terapêuticas da pesquisa fisiopatológica, podemos citar Lewis e Goldblatt, que afirmam: "Existe uma indicação adequada de que a hipertensão renal experimental e a 'hipertensão essencial' humana são estreitamente similares, senão idênticas, e que os resultados obtidos nos estudos da patogênese, prevenção ou cura de uma podem ser diretamente aplicados à outra" (Lewis; Goldblatt, 1942, p. 461). Essas considerações parecem-nos indicar como a pesquisa laboratorial biomédica encontra uma forte motivação na resolução de problemas clínicos e como as implicações terapêuticas de seus trabalhos estão constantemente no horizonte dos pesquisadores. A preocupação em desenvolver tratamentos eficazes para a

hipertensão se torna ainda mais compreensível quando se observa que, na década de 1940, a maior parte das substâncias empregadas como anti-hipertensivos era sistematicamente incapaz de demonstrar a sua eficácia à experimentação laboratorial, ou era excessivamente tóxica (Goldblatt; Kahn; Lewis, 1942).

O médico e pesquisador brasileiro Sérgio Ferreira (1934-2016), trabalhando em uma área de pesquisa inicialmente afastada da pesquisa sobre o sistema renina-angiotensina, purifica e descreve em 1965 as ações farmacológicas de um grupo de componentes ativos do veneno da serpente *Bothrops jararaca*, capazes de potencializar as ações da bradicinina, especialmente a vasodilatação arterial e a contração da musculatura lisa de íleo de ratos. Esse grupo de substâncias ativas foi chamado de "fator potenciador de bradicinina" (BPF) por Ferreira (1965). A própria bradicinina, por sua vez, havia sido descrita em 1949 pelo também brasileiro Maurício Rocha e Silva (1910-1983), que demonstrou que a ação do veneno da jararaca sobre as proteínas plasmáticas produzia uma substância vasodilatadora e estimuladora da contração do músculo liso intestinal. Trata-se da terceira e última substância vasoativa a que faremos referência neste trabalho, também formada através da ação de uma enzima sobre a fração de pseudo-globulinas plasmáticas. Observemos que a descrição do sistema renina-angiotensina e da bradicinina nos apresenta um quadro da regulação da pressão arterial, dependente de mediadores químicos, extremamente diferente das explicações predominantemente mecânicas, que se referiam apenas a um incremento da atividade da bomba cardíaca, ou a um aumento reflexo da resistência vascular.

Ferreira (1965) considerou que a ação potencializadora dos efeitos da bradicinina devia-se à inibição da degradação desta substância por uma outra enzima, uma polipeptidase. A observação de que tanto a conversão da angiotensina I em angiotensina II, quanto a degradação da bradicinina se davam majoritariamente no leito pulmonar (Ng; Vane, 1968) motivou a suposição de que a mesma enzima fosse encarregada das duas funções. Isto é, levantou-se a hipótese da ECA ser a mesma polipeptidase responsável pela degradação da bradicinina (Ng; Vane, 1968, p.150). Essa suposição se tornava ainda mais forte diante da observação de semelhanças moleculares entre a bradicinina e a angiotensina I, que poderiam, do ponto de vista estrutural, servir de substrato à mesma atividade enzimática. Como um procedimento experimental para a testagem dessa hipótese, resolveu-se avaliar a ação do BPF sobre a ECA, demonstrando que, de fato, os compostos do veneno de jararaca bloqueavam a produção de angiotensina II (Bakhle, 1968). Restava apenas determinar quais eram as substâncias, entre os diversos peptídeos que compunham o BPF, especificamente responsáveis por esse efeito. Com essa pesquisa, esperava-se encontrar uma poderosa ferramenta farmacológica para a análise experimental e distinção dos sistemas da bradicinina e da renina. Além disso, "Tais inibidores de enzimas poderiam também se provar terapeuticamente úteis em condições patológicas como inflamação e hipertensão" (Ferreira; Bartelt; Greene, 1970, p. 2583).

O isolamento dos componentes do veneno de jararaca e o teste de sua ação farmacológica sobre a ECA revelou um nonapeptídeo extremamente potente. Em 1971, Ondetti e colaboradores realizam a síntese artificial do peptídeo de ocorrência natural no veneno e observam que a molécula sintética possuía características químicas e farmacológicas idênticas às da molécula original. Esse seria o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina utilizado na pesquisa e na prática clínica, denominado inicialmente SQ 22,881, ou teprotide. No entanto, o teprotide apresentava o grande inconveniente de ser ativo apenas pela via endovenosa, o que limitava uma aplicação mais ampla na prática.

Em 1977, o grupo de Ondetti realiza a síntese de uma nova molécula, não peptídica, baseando-se em conhecimentos prévios acerca da forma molecular dos inibidores da ECA e em analogias com a estrutura de uma enzima similar a ela. Trata-se, como os próprios autores reconhecem, de um *design racional* (Ondetti; Ruban; Cushman, 1977, p. 441), que poderíamos utilizar como um exemplo da atividade criadora da bioquímica contemporânea, ou como a realização de uma ideia científica. De fato, a substância denominada inicialmente SQ 14,255 e posteriormente captopril, apesar de ter sido inspirada em proteínas de ocorrência natural, foi *pensada* antes de ser produzida, ou seja, sua ideia precede a sua existência. Mas o resultado dessa criação não possuía apenas a estrutura molecular que os pesquisadores imaginavam; apresentava ainda a atividade biológica que deveria decorrer dessa estrutura. Estudos em animais demonstrariam que o captopril era efetivamente capaz de bloquear o aumento pressórico causado pela injeção de angiotensina I, além de potencializar os efeitos hipotensores da injeção de bradicinina (Murthy et al., 1977). Posteriormente, os primeiros ensaios clínicos confirmariam em nível populacional a eficácia do captopril como tratamento da hipertensão humana (Brunner et al., 1979), de certa forma justificando os esforços empregados na elucidação experimental do sistema renina-angiotensina.

4 | CONCLUSÃO

A história da elucidação experimental do sistema renina-angiotensina revela a transição de um pensamento predominantemente mecânico para um pensamento humoral na explicação da hipertensão arterial. Essa transição deve ser interpretada, por um lado, como um aprofundamento e complexificação do entendimento dos mecanismos de regulação da pressão arterial, já que não houve substituição do pensamento mecanicista, mas complementação de uma explicação física por uma explicação bioquímica. O médico ainda pode servir-se de analogias com bombas e sistemas de tubulação para compreender o funcionamento do aparelho cardiovascular, mas deve ter sempre em mente que as modificações do funcionamento desse aparelho se dão por mecanismos essencialmente orgânicos. A partir de então, não é

mais suficiente utilizar um argumento teleológico e dizer que o aumento da pressão arterial na doença renal visa garantir a perfusão renal diante de um aumento da resistência vascular. É preciso explicar como esse aumento de pressão é obtido, e, para isso, deve-se recorrer à ação de substâncias ativas, formadas através da atividade enzimática. Por outro lado, a própria noção de substância ativa já coloca a terapêutica no mesmo plano da fisiopatologia, pois o cientista passa a saber em qual etapa específica das vias fisiológicas de regulação da pressão arterial o medicamento anti-hipertensivo deve agir. Na ausência de uma substância de ocorrência natural que execute adequadamente essa função, o pesquisador não suspende os seus esforços, pois a técnica permite-lhe criar artificialmente o que a natureza não lhe dá. O captopril é o resultado desse tipo de criação técnica e representa a profunda relação entre forma molecular e atividade orgânica.

O tipo de desenvolvimento apresentado pelo captopril não nos parece ser um caso isolado, mas representa um padrão de produção de novas terapias cada vez mais frequente na medicina contemporânea. Pode-se dizer que esse padrão se caracteriza pelas seguintes etapas: (i) esclarecimento de sistemas de regulação de funções orgânicas normais; (ii) demonstração de seu envolvimento em condições patológicas; e (iii) desenvolvimento de substâncias capazes de agir especificamente sobre os mecanismos desregulados. Obviamente, trata-se de uma descrição esquemática, pois, de fato, as duas primeiras etapas muitas vezes se sobrepõem. No entanto, consideramos a caracterização suficientemente justa. Acreditamos que a história recente da medicina possa nos oferecer outros exemplos como esse, como no caso da insulina e de diversos outros hormônios, cuja pesquisa inclusive recorreu intensamente ao conceito de secreção interna. Mas esse padrão não se limita à endocrinologia, podendo ser encontrado em boa parte dos chamados tratamentos alvo-moleculares, cada vez mais presentes nas pesquisas laboratorial e clínica. Esperamos que o estudo de outros casos possa nos fornecer melhores recursos para julgar essa interpretação.

REFERÊNCIAS

BAKHLE, Y. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung. *Nature*, v. 220, p. 919-20, 1968.

BELL, E.; PEDERSEN, A. The causes of hypertension. *Annals of Internal Medicine*, v. 4, n. 3, p. 227-37, 1930.

BERNARD, C. *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. Paris: J.B Baillière. 1855.

BRAUN-MENÉNDEZ, E. et al. The substance causing renal hypertension. *Journal of Physiology*, v. 98, p. 283-98, 1940.

BRAUN-MENÉNDEZ, E.; PAGE, I. Suggested revision of nomenclature – angiotensin. *Science*, v. 147,

p. 242, 1958.

BROWN-SÉQUARD, C. Importance de la sécrétion interne des reins démontrée par les phénomènes de l'anurie et de l'urémie. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, s. 5, t. 5, p. 778-86, 1893.

BROWN-SÉQUARD, C.; d'ARSONVAL, J. Des injections sous-cutanées ou intra-veineuses d'extraits de nombre d'organes, comme méthode thérapeutique. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. 114, p. 1399-405, 1892.

BRUNNER, H. et al. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Annals of Internal Medicine*, v. 90, p. 19-23, 1979.

COLLINS, D. Hypertension from constriction of the arteries of denervated kidneys. *American Journal of Physiology*, v. 116, n. 3, p. 616-21, 1936.

FERREIRA, S. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology*, v. 24, p. 163-9, 1965.

GOLDBLATT, H. et al. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *Journal of Experimental Medicine*, v. 59, n. 3, p. 347-79, 1934.

GOLDBLATT, H.; KAHN, J.; LEWIS, H. Studies on experimental hypertension. XVII. Experimental observations on the treatment of hypertension. *Journal of the American Medical Association*, v. 119, n. 5, p. 1192-201, 1942.

KATZENSTEIN, M. Experimenteller Beitrag zur Erkenntnis der bei Nephritis auftretend Hypertrophie des linken Herzens. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie*, v. 182, n. 2, p. 327-37, 1905.

KOHLSTAEDT, K.; PAGE, I.; HELMER, O. The activation of renin by blood. *American Heart Journal*, v. 19, n. 1, p. 92-99, 1940.

LEWIS, H.; GOLDBLATT, H. Studies on Experimental Hypertension. XVIII. Experimental Observations on the Humoral Mechanism of Hypertension. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, v. 18, n. 7, p. 459-87, 1942.

MURTHY, V. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by SQ 14,225 in conscious rabbits. *European Journal of Pharmacology*, v. 46, p. 207-212, 1977.

NG, K.; VANE, J. Fate of angiotensin I in the circulation. *Nature*, v. 218, p. 144-50, 1968.

ONDETTI, M.; et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry*, v. 19, n. 22, p. 4033-9, 1971.

ONDETTI, M.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*, v. 196, p. 441-3, 1977.

PAGE, I. The Relationship of the Extrinsic Renal Nerves to the Origin of Experimental Hypertension. *American Journal of Physiology*, v. 112, n. 1, p. 166-71, 1935.

PAGE, I.; HELMER, O. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. *Journal of Experimental Medicine*, v. 71, n. 1, p. 29-42, 1940.

ROCHA E SILVA, M.; BERALDO, W.; ROSENFELD, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *American Journal of Physiology*, v. 156, p. 261-73, 1949.

SKEGGS, L. et al. The existence of two forms of hypertensin. *Journal of Experimental Medicine*, v. 99, n. 3, p. 275-82, 1954.

SKEGGS, L.; KAHN, J.; SHUMWAY, N. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *Journal of Experimental Medicine*, v. 103, n. 3, p. 295-9, 1956.

TIGERSTEDT, R.; BERGMAN, P. Niere und Kreislauf. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, v. 8, p. 223-71, 1898.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Dra Regiany Paula Gonçalves de Oliveira - Graduada em Medicina realizou residência médica em Pediatria pela Universidade Estadual de Londrina (2003); título de especialização em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria; especialização em Preceptoria de Residência Médica no SUS pelo Instituto Sírio Libanês (2017). Atua como médica pediatra no Município de São José dos Pinhais - PR sendo Coordenadora da Pediatria do Hospital e Maternidade São José dos Pinhais e do Programa de Residência Médica de Pediatria da Secretária Municipal de Saúde de São José dos Pinhais - MEC. Médica responsável Técnica da maternidade e do Banco de Leite Humano do município.

Dr Reginaldo Gonçalves de Oliveira Filho - Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Região de Joinville (2013). Pós-Graduado em Medicina de Urgência e Emergência pelo Hospital Israelita Albert Einstein(2015). Mestrando em Bioética com ênfase em Cuidados Paliativos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Atualmente atua como médico Hospitalista do Serviço de Cuidados Paliativos em Oncologia do Hospital São Vicente - Curitiba/PR.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente Vascular Cerebral (AVC) 59, 60, 65, 67, 68, 101
Alienação parental 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37
Alimentação 48, 55, 57, 58, 59, 63, 66, 128, 162
Artrite 9, 186
Atenção primária à saúde 86, 87, 91, 123, 135

B

Bothrops Jararaca 111, 118, 121

C

Captopril 74, 79, 111, 112, 117, 119, 120
Cesárea 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156
Crianças 6, 8, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 158, 159, 160, 161, 162, 175, 185, 194, 196, 197, 199
Cuidadores 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 160
Cuidados paliativos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25

D

Diabetes 48, 56, 69, 70, 71, 73, 75, 79, 80, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 107, 108, 109, 110, 123, 124, 127, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 140, 142, 143, 144, 145
Diabetes Mellitus 73, 75, 99, 103, 109, 110, 123, 124, 127, 132, 133, 135, 136, 137, 145
Doença Rural/Amazônica 187
Doenças crônicas 70, 72, 80

E

Ecomapa 90, 92, 93, 94, 95, 96
Educação em saúde 67, 81, 158
Envelhecimento 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 68, 99
Episiotomia 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185
Escala Psicométrica 1, 4, 9
Estigma 38
Estratégia de saúde da família 86, 97, 133

F

Filme 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53
Fisioterapia oncológica 14, 21
Formação médica 81, 88, 89

G

Genograma 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97
Gestante 147, 148, 156, 169, 170, 171, 198
Glibenclamida 75, 98, 103, 105, 106, 107, 108

H

Hiperdia 103, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 143, 144, 145

Hipertensão arterial 58, 60, 70, 80, 98, 100, 101, 103, 107, 110, 112, 113, 114, 117, 119, 123, 127, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 145

História da medicina 111

Humanização 15, 93, 174, 177, 183, 184

I

Idosos 10, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 65, 66, 67, 68, 79, 104, 127, 130, 133, 137, 141, 142, 145, 196

IECA 105

Infarto 75, 98, 101, 103, 105, 106

L

Lagochilascaris Minor 187, 188, 190, 191

Leishmaniose Visceral 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201

Lepra 38, 39, 40, 42

Litíase Urinária 55, 56

M

Marcadores 38

Medicina preventiva 192, 194

Microcefalia 158, 159, 160

Multidisciplinar 5, 13, 20, 136, 144, 158, 160, 162, 182, 183

Mutirão 158, 160, 162, 163

Mycobacterium Leprae 39

N

Nascimento 9, 25, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 165, 175, 176, 177, 183, 184, 187

Neoplasias 14, 69, 70

P

Parto 146, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 171, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185

Pinturas 38, 39

Pré-Natal 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173

Prevenção 19, 47, 55, 56, 57, 58, 76, 77, 79, 83, 91, 93, 96, 101, 105, 117, 137, 144, 162, 166, 171, 172, 197

Q

Qualidade de vida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 23, 24, 34, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 57, 65, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 95, 96, 99, 102, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 135, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 177

R

Risco 25, 47, 48, 50, 52, 56, 57, 69, 70, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 107, 108, 110, 126, 130, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 147, 155, 164, 166, 170, 172, 174, 175, 178, 180, 181

S

Saúde mental 32, 34, 35, 47, 51, 53, 72, 79, 100, 123, 125, 126, 131, 135

Saúde pública 16, 25, 54, 56, 71, 80, 86, 97, 133, 142, 144, 145, 147, 150, 156, 157, 159, 163, 165, 168, 173, 192, 200

Senescência 44, 46, 47, 52

Sífilis 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173

Síndrome 9, 22, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 56, 60, 100, 101, 109, 158, 159, 160, 161, 163, 186

Síndrome da Zika Congênita 158

Sistema Renina-Angiotensina 74, 111, 112, 113, 114, 117, 118, 119

T

Transtornos Mentais 27, 51, 70, 73, 79, 126, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 144, 145

V

Vaginal 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 175, 176, 178, 181, 183

Violência obstétrica 174, 184

Visita domiciliar 90, 92, 94

Z

Zika Vírus 158, 163

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-606-5

