

Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina 2

Lais Daiene Cosmoski
(Organizadora)



Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina 2

Lais Daiene Cosmoski
(Organizadora)



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



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
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. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
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 Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
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. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
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. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
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. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª 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 Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
D569	Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina 2 [recurso eletrônico] / Organizadora Lais Daiene Cosmoski. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina; v. 2) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-881-6 DOI 10.22533/at.ed.816192312 1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde - Brasil. 3. Diagnóstico. I. Cosmoski, Lais Daiene. II. Série. CDD 610.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

Cada vez mais percebemos, que no mundo da ciência, principalmente da área da saúde, nenhuma profissão trabalha sozinha, é necessário que vários profissionais estão envolvidos e engajados em conjunto, prezando pela, prevenção, diagnóstico e tratamento de diversas patologias, visando sempre a qualidade de vida da população em geral.

A Coletânea Nacional “Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina” é um *e-book* composto por 4 volumes artigos científicos, que abordam relatos de caso, avaliações e pesquisas sobre doenças já conhecidas da sociedade, trata ainda de casos conforme a região demográfica, onde os locais de realização dos estudos estão localizados em nosso país, trata também do desenvolvimento de novas tecnologias para prevenção, diagnóstico e tratamento de algumas patologias.

Abordamos também o lado pessoal e psicológico dos envolvidos nos cuidados dos indivíduos, mostrando que além dos acometidos pelas doenças, aqueles que os cuidam também merecem atenção.

Os artigos elencados neste *e-book* contribuirão para esclarecer que ambas as profissões desempenham papel fundamental e conjunto para manutenção da saúde da população e caminham em paralelo para que a para que a ciência continue evoluindo para estas áreas de conhecimento.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Lais Daiene Cosmoski

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
MIOCARDIOPATIA DE TAKOTSUBO: UM RELATO DE CASO	
Yago de Lima Barrozo	
Marcos Vinícius da Silva Araújo	
Rodrigo Lucas Severiano Vieira	
Ana Flávia de Holanda Veloso	
Guilherme Almeida Fontenele	
Juan Forte Sampaio Gomes	
Vanessa Nobre Veras	
Raul de Amorim Felipe	
DOI 10.22533/at.ed.8161923121	
CAPÍTULO 2	10
MODALIDADES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DA DOR DO MEMBRO FANTASMA	
Mariana Batista da Silva	
Aline Silva Florêncio	
Alzilane do Nascimento de Lima	
Amanda Maria das Graças de Farias Silva	
Ana Paula Lucas Mendonça Almeida	
Gabrielly Lais de Andrade Souza	
Italo Rocemberg de Moura Xavier	
Jordana Abdalla Batista	
José Daniel do Nascimento	
Sâmara Aline Brito Brainer	
Talita Correia do Amaral	
Tatiane Simonica da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.8161923122	
CAPÍTULO 3	16
NEFROPATIA DIABÉTICA: DISTÚRBIOS NEURAIS E VASCULARES	
Rafael Cícero de Lima e Silva	
Rafael Nóbrega Cavalcante	
Beatriz Guedes	
Giovanna Cecília Freitas Alves de Arruda	
Lucas Emanuel Carvalho Cavalcante	
Lucas Muller dos Santos Oliveira	
Mariana de Fatima Alves Ribeiro	
Mariella Ribeiro Wanderley Araújo	
Sarah Raquel Martins Rodrigues	
Thaís Regina de Souza Lins Nascimento Ribeiro	
Talyta Laís de Abreu Pereira	
Wilberto Antônio de Araújo Neto	
DOI 10.22533/at.ed.8161923123	
CAPÍTULO 4	18
PAPEL DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS CHO-M, NAA E CR NA FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DOS GLIOMAS	
Pedro Hidekatsu Melo Esaki	
Marcos Masini	
Rodrigo Siguenza Saquicela	
Rafael Luiz Alcântara Nascimento Amorim	
Rômulo Di Tomaso Pereira Milhomem	
Vitor Brandão de Araújo	

Cleide Caroline Barbosa
Francielly Marques Leite
Isadora Leonel de Paiva
Gabriella Leonel de Paiva

DOI 10.22533/at.ed.8161923124

CAPÍTULO 5 26

PREDIÇÃO DE COMPLICAÇÕES EM CIRURGIA BARIÁTRICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Claudinalle Farias Queiroz de Souza
Starch Melo de Souza
Josemberg Marins Campos
Paulo Jorge Leitão Adeodato
Magdala de Araújo Novaes

DOI 10.22533/at.ed.8161923125

CAPÍTULO 6 38

SMOKING INCREASES PREVALENCE OF CHRONIC PERIODONTITIS IN INDIVIDUALSWITH
CHRONIC KIDNEY DISEASE

Cristiane Oliveira de Souza
Rogério Baumgratz de Paula
Isabel Cristina Gonçalves Leite
Letícia Martins de Paiva
Giovanna César Caruso
Júlia Azevedo Bahia
Jessica do Amaral Bastos

DOI 10.22533/at.ed.8161923126

CAPÍTULO 7 53

PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS MENTAIS COMUNS EM PACIENTES COM TONTURA

Wallace Lima Habib Bomfim
Marcílio Ferreira Marques Filho

DOI 10.22533/at.ed.8161923127

CAPÍTULO 8 66

PREVENÇÃO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL PÓS-OPERATÓRIA

Gustavo Henrique Belarmino Góes
Filipe Domingos Beisl Oliveira
Caroline Bernardi Fabro
Lucyeli Luna Lopes de Amorim
Dário Celestino Sobral Filho

DOI 10.22533/at.ed.8161923128

CAPÍTULO 9 70

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA EXAMES RADIOLÓGICOS REALIZADOS EM
LEITOS DE UNIDADES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Alyson Marcos gelsleichter
Andréa Huhn
Dorival Menegaz Nandi

DOI 10.22533/at.ed.8161923129

CAPÍTULO 10 83

QUALIDADE DE VIDA NOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Gustavo Henrique Belarmino Góes
Johnny Dreher Folle

Lucyeli Luna Lopes de Amorim
Caroline Bernardi Fabro
Dário Celestino Sobral Filho

DOI 10.22533/at.ed.81619231210

CAPÍTULO 11 87

RELATO DE CASO: CORISTOMA NEUROMUSCULAR EM REGIÃO SUBESCAPULAR

Victor Batista Da Silva Neto
Phellipe Ramos Accioly
Lara Matos Rodrigues
Andreza Dias De Souza Parente
Janine Fernandes Rocha
Lucas Pazolinni Viana Rocha

DOI 10.22533/at.ed.81619231211

CAPÍTULO 12 92

RELEVÂNCIA TRANSLACIONAL DE INDICADORES DO METABOLISMO DE GRUPAMENTOS METILA EM GLIOMA

Giselle Marianne Faria
Aline Casimiro Gomes
Bruno Lima Pessoa
Clóvis Orlando da Fonseca
Thereza Quírico-Santos

DOI 10.22533/at.ed.81619231212

CAPÍTULO 13 113

RISCO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM MULHERES JOVENS RELACIONADO AO USO DO CONTRACEPTIVO ORAL

Mikaela Aparecida de Oliveira Xavier
Luciene Pereira Coelho de Azevedo

DOI 10.22533/at.ed.81619231213

CAPÍTULO 14 120

SEGURANÇA CIRÚRGICA: AÇÃO EDUCATIVA COM ACADÊMICOS DE ENFERMAGEM

Maria Helane Rocha Batista Gonçalves
Lara Lídia Ventura Damasceno
Maria Wikaelle Marinho Sousa
Juliana Alencar Moreira Borges
Ana Zaiz Flores Hormain Teixeira de Carvalho
Meysa Quezado de Figueiredo Cavalcante Casadevall
Aline de Souza Pereira
Thais Marques Lima

DOI 10.22533/at.ed.81619231214

CAPÍTULO 15 131

TÉCNICAS DE FISIOTERAPIA EM CRIANÇAS PORTADORES DE PARALISIA CEREBRAL COM FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Emanuel Fernandes Ferreira da Silva Júnior
Anny Karolainy Silva de Lima
Erivaldo Gomes da Silva
Maria Carolina Moura de Oliveira
Catarina Souza Ferreira Rattes Lima

DOI 10.22533/at.ed.81619231215

CAPÍTULO 16 139

TETRAPLEGIA E PARAPLEGIA: A IMPORTÂNCIA DA ENFERMAGEM NA ORIENTAÇÃO ENTRE CUIDADORES, FAMILIARES E EQUIPE INTERDISCIPLINAR

Italo Rocemberg de Moura Xavier
Aline Silva Florêncio
Ana Paula Lucas Mendonça Almeida
Edlainy Andrade Gomes
Gabriela Oliveira Cavalcanti
José Daniel do Nascimento
Karla Simone de Brito Brock
Laryssa Grazielle Feitosa Lopes
Mariana Batista da Silva
Nadja Nayara Albuquerque Guimarães Sousa
Raissa Wiviane Nunes dos Santos Sousa
Thamyris Vieira de Barros

DOI 10.22533/at.ed.81619231216

CAPÍTULO 17 145

TOFACITINIB NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA COM PRURIDO CRÔNICO

Maria Luisa Silva Reinaux
Maria Teresa Pereira da Silva
Ana Carolina de Carvalho Correia

DOI 10.22533/at.ed.81619231217

CAPÍTULO 18 151

TREINO DE ATIVIDADES DINÂMICAS EM LESÃO CEREBRAL: CASO CLÍNICO

Luana da Silva Fortes
Victória Maria Silva Machado
Adriana Cavalcanti de Macêdo Matos

DOI 10.22533/at.ed.81619231218

CAPÍTULO 19 156

ULTRASSONOGRRAFIA ENCEFÁLICA UTILIZADA EM CIRURGIAS DE RESSECÇÃO DE METÁSTASE CEREBRAL AVALIADA PELO ÍNDICE DE KARNOFKY

Pedro Hidekatsu Melo Esaki
Marcos Masini
Vitor Brandão de Araújo
Rafael Luiz Alcântara Nascimento Amorim
Willyclay Jordan dos Santos Borges
João Pedro Cavalcante Roriz Teixeira
Tatiana Paranhos de Campos Ribeiro
Joaquim Alberto Barbosa Mariano de Castro
Larissa Neves Cordeiro Gomes
Rômulo Di Tomaso Pereira Milhomem

DOI 10.22533/at.ed.81619231219

CAPÍTULO 20 164

UTILIZAÇÃO DE INCRETINAS NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ducivânia da Silva Tenório
Eliza Wedja Santos de Sales
Jamicelly Rayanna Gomes da Silva
Maria Eduarda Silva Amorim
Camilla Isabella Ferreira Silva
Stéphanie Camilla Vasconcelos Tavares
Nayane Monalys Silva de Lima

Aline de Moura Borba
Viktória Júlya Alves de Albuquerque
Joanne Cordeiro de Lima Couto
Cynthia Gisele de Oliveira Coimbra
Risonildo Pereira Cordeiro

DOI 10.22533/at.ed.81619231220

CAPÍTULO 21 176

O PAPEL DA ENFERMAGEM FRENTE AO PACIENTE ACOMETIDO POR ALZHEIMER

Manoel Felipe Nunes da Rocha
Germana Maria dos Santos
Leandra Josefa dos Santos
Gabrielly Laís de Andrade Souza
Silvana de Oliveira Lima Silva

DOI 10.22533/at.ed.81619231221

CAPÍTULO 22 185

SAÚDE DO HOMEM UNIVERSITÁRIO: ANÁLISE DOS COMPORTAMENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA NO TRÂNSITO E VIOLÊNCIAS ENTRE ESTUDANTES DE UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA BRASILEIRA

Luís Paulo Souza e Souza
Aline Laís de Souza Silva
Sara de Lacerda Caldas Silva
Paulla Machado D'Athayde
Izabella Vitor Lopes
Jade Chartone Eustáquio
Michelle Venâncio dos Santos
Maurício Santana de Melo
Gabriel Nogueira de Paiva Aguiar
Tamara Figueiredo

DOI 10.22533/at.ed.81619231222

SOBRE A ORGANIZADORA..... 198

ÍNDICE REMISSIVO 199

RELEVÂNCIA TRANSLACIONAL DE INDICADORES DO METABOLISMO DE GRUPAMENTOS METILA EM GLIOMA

Data de aceite: 19/11/2019

Giselle Marianne Faria

Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Neurologia / Neurociências, Faculdade de Medicina
Niterói, RJ

Aline Casimiro Gomes

Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Neurologia / Neurociências, Faculdade de Medicina
Niterói, RJ

Bruno Lima Pessoa

Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Neurologia / Neurociências, Faculdade de Medicina
Niterói, RJ

Clóvis Orlando da Fonseca

Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina
Niterói, RJ

Thereza Quirico-Santos

Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Neurologia / Neurociências, Faculdade de Medicina
Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia, Instituto de Biologia,
Niterói, RJ

microambiente cerebral é marcado por alto anabolismo, tendo em vista a manutenção da neuroplasticidade, funcionamento de transportadores e canais iônicos. Neste cenário, a via metabólica do ácido fólico e grupamentos metila, as interfaces com alças metabólicas de síntese de ácidos nucleicos e transulfuração são muito relevantes para a manutenção de eventos celulares de síntese de macromoléculas, controle da expressão gênica e manutenção do equilíbrio redox celular. Adicionalmente, o parênquima cerebral não possui rotas metabólicas para a depuração da homocisteína, aminoácido sulfurado e intermediário citotóxico da via do folato com propriedades pró-oxidantes. Estes aspectos destacam-se no contexto de tumores altamente proliferativos, infiltrativos e difusos como gliomas, embebidos em um microambiente marcado por baixa oferta de oxigênio e nutrientes. Apesar do grande impacto do metabolismo de grupamentos metila no microambiente cerebral, esta via ainda é pouco explorada nos tumores intracranianos. O presente capítulo aborda sucintamente o metabolismo do folato, síntese de ácidos nucleicos e transulfuração, identificando seus principais componentes e cofatores, bem como o impacto de polimorfismos funcionais e alterações moleculares no contexto de gliomas.

RESUMO: O metabolismo basal do

Finalmente, são consideradas potenciais assinaturas do metabolismo de folato para apoio a diagnóstico, predição de prognóstico, resposta a tratamento e possíveis alvos para terapias adjuvantes em gliomas.

PALAVRAS-CHAVE: Glioma, metabolismo, grupamentos metila, polimorfismos do folato, homocisteína

TRANSLATIONAL RELEVANCE OF METHYL GROUP METABOLISM INDICATORS IN GLIOMA

ABSTRACT: The basal metabolism of the cerebral microenvironment is highly anabolic due to maintenance of the neuroplasticity and proper functioning of transporters and ion channels. In such context, the metabolic pathway of folic acid and methyl groups and interfaces with metabolic loops of nucleic acids synthesis and transsulfuration is very relevant for the maintenance of cellular events for cellular homeostasis, in special synthesis of macromolecules, control of gene expression and redox balance. Additionally, the cerebral parenchyma does not have metabolic pathways specific for the clearance of homocysteine, a sulfur aminoacid and also cytotoxic intermediate of the folate metabolic pathway due to its pro-oxidant properties. Such aspects are highlighted in the context of highly proliferative, infiltrative and diffuse tumors such as gliomas, embedded in a microenvironment marked by low oxygen and nutrient supply. Despite the great impact of the metabolism of methyl groups in the cerebral microenvironment, this metabolic pathway still is poorly explored in intracranial tumors. This chapter discusses briefly the metabolism of folate, synthesis of nucleic acids and transsulfuration pathways, identifying its main components and cofactors, and the impact of functional polymorphisms and molecular alterations relevant for malignant transformation in the context of gliomas. Finally, potential signatures of folate metabolism are considered to support diagnosis, prediction of prognosis, response to treatment and possible targets for adjuvant therapies in gliomas.

KEYWORDS: glioma, metabolism, methyl group, folate polymorphisms, homocysteine.

1 | INTRODUÇÃO

Em condições fisiológicas, o microambiente cerebral apresenta metabolismo basal marcado por alta demanda biosintética, essencial para manutenção da neuroplasticidade, da neurotransmissão, além da garantia do adequado funcionamento e renovação de canais iônicos, hormônios e transportadores de macromoléculas (Raichle, 2015; Camandola e Mattson, 2017). Neste microambiente com acentuado anabolismo, a via metabólica do ácido fólico e de grupamentos metila é de muita relevância porque o adequado funcionamento e sua integração com alças metabólicas acessórias terão papel crucial para a manutenção de

eventos celulares relacionados com a síntese de macromoléculas (proteínas, lipídeos, ácidos nucleicos, neurotransmissores), controle da expressão gênica e manutenção do equilíbrio redox celular. Importante ressaltar que em condições fisiológicas, o parênquima cerebral não possui as duas rotas metabólicas primordiais para a depuração de homocisteína, metabólito intermediário da via do folato, reconhecidamente citotóxico em virtude de suas propriedades pró-oxidantes (Škovierová *et al.*, 2016). Tais particularidades do metabolismo cerebral adquirem maior relevância no contexto de tumores intracranianos, em especial para processos altamente proliferativos, infiltrativos e difusos como gliomas, que também apresentam perfil anabólico altamente acelerado (Adamson *et al.*, 2010; Chinnaiyan *et al.*, 2012). A reprogramação metabólica representa um pilar crucial para o processo da transformação maligna, ao assegurar a viabilidade das células tumorais e o fornecimento de bioblocos para produção de células transformadas, inseridas num microambiente altamente heterogêneo e marcado por baixa oferta de nutrientes e hipóxia (Hanahan e Weinberg, 2011; Pavlova e Thompson, 2016; Netea-Maier *et al.*, 2018; Wishart, 2019).

Assinaturas metabólicas tumorais específicas podem representar oportunidades únicas de biomarcadores em termos de prognóstico, de resposta a tratamento além de indicar potenciais alvos para novas terapias adjuvantes (Wishart, 2019). Pacientes com glioma têm prognóstico reconhecidamente sombrio em parte devido ao diagnóstico geralmente tardio, baseado em avaliações de imagem (ressonância magnética nuclear – RMN) e achado histopatológico. Destaca-se ainda que a massa tumoral pode permanecer latente no parênquima cerebral por muitos anos, até que atinja volume detectável pelos atuais métodos de imagem (Körber *et al.*, 2019). Neste cenário, verifica-se uma baixa expectativa de vida para os pacientes acometidos por esta doença devastadora, tendo em vista: a) recorrência tumoral, mesmo após tratamento agressivo (que inclui máxima ressecção cirúrgica possível, radioterapia e quimioterapia com multidroga incluindo agente alquilante temozolomida – TMZ); b) radio e quimioresistência em decorrência da ativação de células-tronco tumorais durante o processo de progressão tumoral, e c) efeitos deletérios da terapia padrão, que também associa doses massivas de corticosteróides para controle do edema perilesional. Em conjunto, esta estratégia contribui para o enriquecimento do microambiente tumoral em glicose e glutamina, combustíveis essenciais para a sobrevivência, progressão e invasividade de células tumorais resistentes.

A metodologia de avaliação histológica de gliomas, fundamentada nos critérios de atipia nuclear, mitose, proliferação endotelial e necrose (Daumas-Duport *et al.*, 1988), associada aos graus I a IV de malignidade (Cavenee *et al.*, 2007) bem como a presença ou ausência de lesões prévias (Kleihues e Ohgaki, 1999) guarda limitações de diagnóstico, prognóstico bem como de resposta a tratamento, ficando evidente

a importância da identificação de marcadores moleculares de relevância clínica capazes de refletir a heterogeneidade biológica dos gliomas (Verhaak *et al.*, 2010). Neste sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) redefiniu os critérios para a classificação de tumores do SNC (Louis *et al.*, 2016) incorporando marcadores metabólicos específicos como mutações na enzima isocitrato desidrogenase (IDH) no diagnóstico diferencial em gliomas. Isto ressalta a relevância da reprogramação metabólica das células transformadas no processo de progressão dos gliomas para um grau de maior malignidade. Esta nova perspectiva, na qual marcadores genotípicos são incorporados aos padrões fenotípicos já estabelecidos, fornece subsídios para um diagnóstico mais acurado, para a melhoria no manejo do paciente e determinações mais precisas de prognóstico, e de resposta a tratamento.

Neste capítulo abordaremos aspectos do metabolismo do folato incluindo principais componentes, cofatores e alças metabólicas indispensáveis para a síntese de ácidos nucleicos (em condições de anabolismo), e da transulfuração, de grande relevância na manutenção do equilíbrio redox celular. Na sequência abordaremos de forma sucinta, alterações genéticas capazes de comprometer o adequado funcionamento de componentes-chave no metabolismo do folato, bem como as alterações moleculares resultantes no contexto da transformação maligna. Finalmente, considerando as especificidades do metabolismo cerebral em gliomas, abordaremos o potencial translacional das assinaturas do metabolismo do folato para apoio a diagnóstico, predição de prognóstico, resposta a tratamento e promissores alvos para terapias adjuvantes em glioma.

2 | METABOLISMO DO FOLATO E ALÇAS METABÓLICAS PARA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS E TRANSULFURAÇÃO

Em condições fisiológicas, o fino ajuste e a regulação do metabolismo do folato exercem papel crucial em processos biológicos de controle da expressão gênica, proliferação e equilíbrio redox celular. De fato, tais processos biológicos são de reconhecida relevância para a gênese e progressão tumoral (Pavlova e Thompson, 2016) especialmente em tumores altamente proliferativos e infiltrativos como o glioma.

Folato consiste de termo genérico empregado para designar uma família de compostos quimicamente relacionados ao ácido fólico (figura 1a), os quais representam diferentes formas da vitamina B9. Esta vitamina em sua forma sintética (ácido fólico, folato) é empregada em programas de suplementação alimentar devido a sua maior estabilidade e biodisponibilidade. Os folatos presentes naturalmente em alguns alimentos (feijão, lentilha, ervilha, espinafre, aspargos, alface) são

quimicamente mais instáveis que a molécula sintética porque são passíveis de clivagem oxidativa no anel pteridina e estão na forma de tetrahydrofolato (THF). Folato THF e seus derivados apresentam em sua cadeia lateral entre 3 e 11 moléculas de ácido glutâmico ligadas por ligações peptídicas (figura 1b). Essas formas de folato poliglutamatos são os substratos preferenciais da maioria das enzimas dependentes de folato (Sutor e Bailey, 2000; Basset *et al.*, 2005; Shane, 2008; Jha *et al.*, 2015). Folatos desempenham papel crucial nos processos fisiológicos de crescimento e replicação celular porque atuam como doadores e aceptores de grupamentos metila (blocos de um carbono) para a síntese de nucleotídeos e metionina, com papel importante na manutenção do estado de metilação da célula (Scott *et al.*, 2000; Ulrich *et al.*, 2002; Shane, 2008; Nazki *et al.*, 2014). Plantas e bactérias são capazes de sintetizar o ácido fólico, mas humanos e outros animais não possuem esta capacidade, adquirindo essa vitamina na forma de poliglutamato a partir da dieta (Basset *et al.*, 2005; Jha *et al.*, 2015). O folato da dieta, não é capaz de atravessar a membrana celular quando a cauda de poliglutamato possui mais que três átomos de carbono. Nos mamíferos, a absorção de poliglutamatos ocorre no intestino delgado onde a enzima glutamato carboxipeptidase II (GCPII) hidrolisa os compostos poliglutamatos formando monoglutamatos (Nazki *et al.*, 2014). A natureza aniônica e hidrofílica desta molécula em pH fisiológico não permite sua difusão passiva pela membrana plasmática, sendo necessário a ação de proteínas carreadoras para viabilizar a captação e o transporte de folato para o interior da célula. O ácido fólico (figura 1a), a forma mais estável de folato precisa ser reduzido *in vivo* a di-hidrofolato (DHF) e tetrahydrofolato (THF) pela adição de átomos de hidrogênio ao anel pirazina da pteridina nas posições 7 e 8 (DHF) e 5, 6, 7 e 8 (THF).

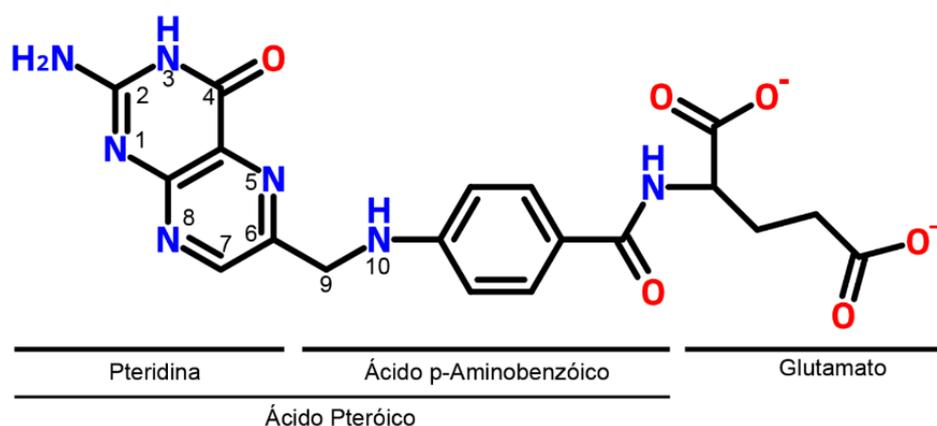
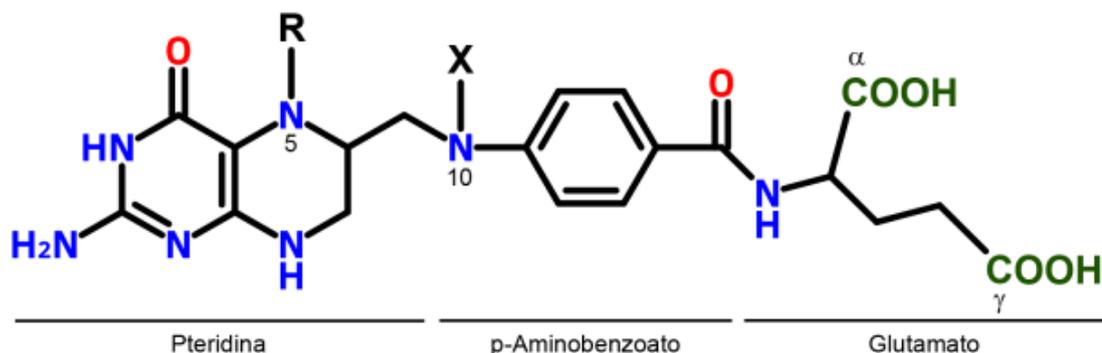


Figura 1a: Estrutura química do ácido fólico, pteroil glutamato (Adaptado de Shane 2008)



Folato	R	X
THF	H	H
10-formil-THF	H	CHO
5-formil-THF	CHO	H
5-metil-THF	CH ₃	H
5-formimino-THF	CH=NH	H
5,10-metenil-THF	=CH-	
5,10-metileno-THF	-CH ₂ -	

Figura 1b: Estrutura química de THF e moléculas relacionadas (Adaptado de Basset, 2005).

Em mamíferos, existem pelo menos três tipos de proteínas carreadoras de folato:

- Transportador aniônico transmembrana específico da forma reduzida de folato, de distribuição tissular universal (RFC, SLC 19A1);
- Carreador ligado a resíduos glicosil-fosfatidilinositol com alta afinidade por prótons (PCFT) com ótima atividade em pH ácido (em torno de 5,5);
- Carreador de superfície de membrana, ligado a resíduos de glicosil-fosfatidilinositol com alta afinidade ao folato (FR) (Guo *et al.*, 2017).

A figura 2 ilustra o metabolismo do folato e as alças metabólicas para a síntese de DNA e a transulfuração (Ulrich *et al.*, 2002; Nazki *et al.*, 2014; Škovierová *et al.*, 2016). No interior da célula, a forma circulante de folato, 5-metiltetrahydrofolato (5-metil-THF) atua como doador de grupamentos metila para a conversão da homocisteína a metionina pela ação da enzima metionina sintase (MTR), na presença de vitamina B12 (cobalamina) como cofator desta reação. A vitamina B12 também pode ser oxidada a uma forma inativa e a enzima metionina sintase redutase (MTRR) ativa o complexo inativo oxidado B12-MTR. Em uma etapa seguinte, e a partir do precursor metionina é formado o composto S-adenosil-metionina (SAM), um doador universal de grupamentos metila em várias reações celulares, incluindo a metilação do DNA e a síntese de neurotransmissores. O tetrahydrofolato (THF)

resultante é convertido pela ação da enzima serina hidroximetiltransferase (SHMT) a 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-metileno-THF), considerado um intermediário crítico no metabolismo do folato. 5,10-metileno-THF pode ser direcionado para a síntese de timidina pela ação da enzima timidilado sintase (TS) para a síntese de purinas ou ainda, seguir para a síntese de metionina pela catálise irreversível pela ação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). A enzima TS atua na transferência de grupamentos metila de 5,10-metileno-THF para deoxiuridina monofosfato (dUMP), formando como produtos dihidrofolato (DHF) e deoxitimidina monofosfato (dTMP). A enzima dihidrofolato redutase (DHFR) regenera o THF a partir do DHF formado na etapa anterior. 5,10-metileno-THF e THF podem seguir para a síntese de purinas pela inclusão de resíduo formil.

Homocisteína é um aminoácido sulfurado não-essencial que não participa da síntese de proteínas, porém apresenta propriedades neurotóxica, inflamatória e também altera a integridade da barreira hematoencefálica – BHE (Škovierová *et al.*, 2016). Além da rota dependente de folato (5-Metil-THF) e vitamina B12, a homocisteína também pode ser depurada por metilação da betaína (Bet), sendo convertida a metionina. Esta depuração também pode ocorrer pela via da transulfuração, inicialmente pela ação da enzima cistationina beta sintase (CBS), culminando com a produção de glutatião (GSH) e taurina. GSH é um intermediário metabólico detentor de propriedades antioxidantes, desempenhando também importante papel no equilíbrio redox celular e na detoxificação de xenobióticos (Bachhawat e Kaur, 2017). Taurina é um aminoácido não proteínogênico com propriedade antioxidante, osmorreguladora e protetora de biomembranas, além de exercer papel neuroprotetor, anti-inflamatório e anti-apoptótico (Lambert *et al.*, 2015).

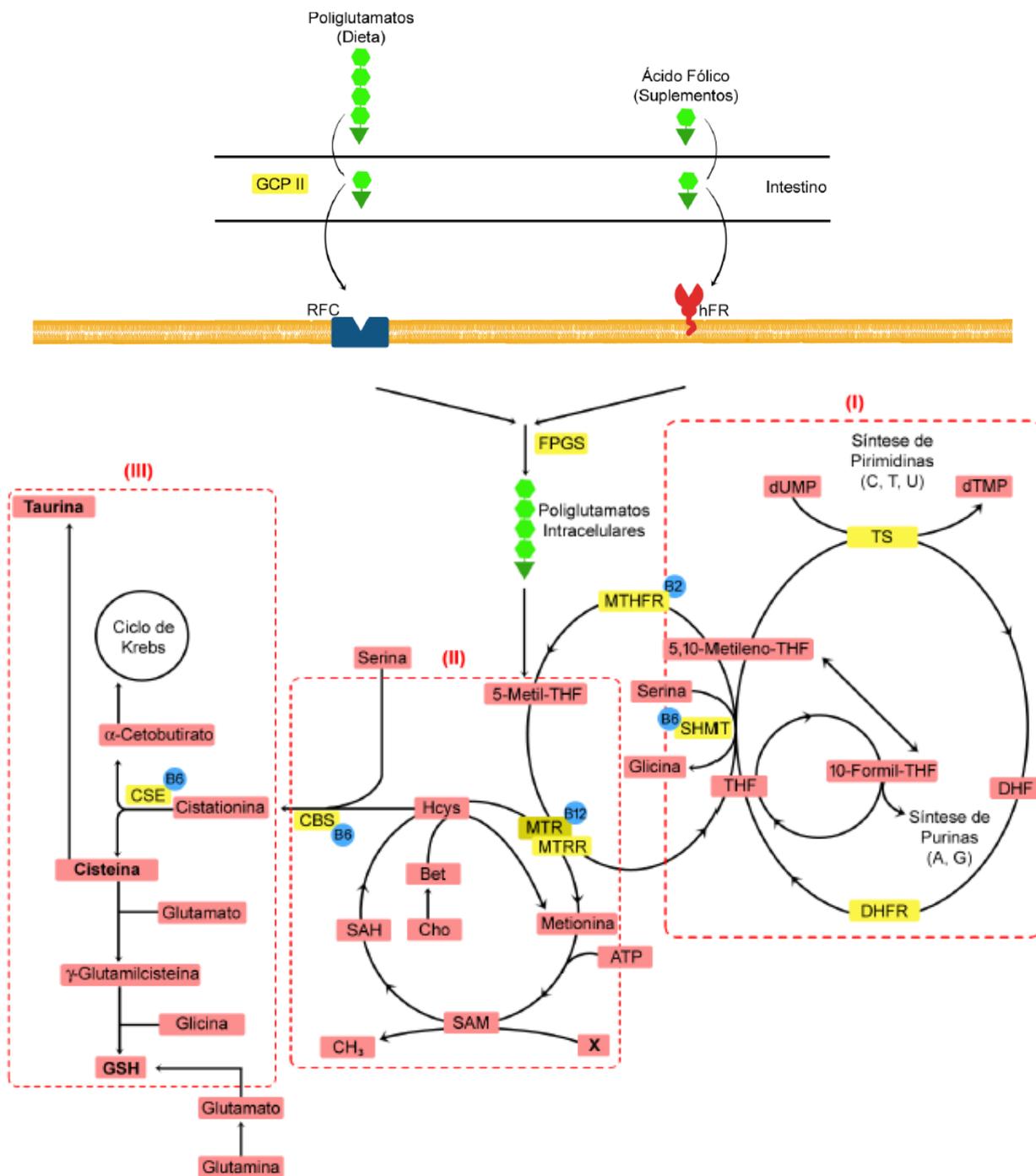


Figura 2: Metabolismo do folato, alças de síntese de ácidos nucleicos (I), metilação (II) e transulfuração (III), com substratos (rosa), enzimas (amarelo) e cofatores (azul). A: adenosina; ATP: adenosina tri-fosfato; B2: vitamina B2; B6: vitamina B6; B12: vitamina B12; Bet: betaina; C: citosina; CBS: cistationina beta-sintase; CH₃: grupamento metila; Cho: colina; CSE: cistationase; DHF: dihidrofolato; DHFR: dihidrofolatoreduzase; dTMP: deoxitimidina monofosfato; dUMP: deoxiuridina monofosfato; FPGS: folato-poliglutamato sintase; GCP II: glutamato carboxipeptidase II; GSH: glutatião reduzido; hFR: receptor de folato humano; G: guanina; Hcys: homocisteína; GCP II: glutamato carboxipeptidase II; GSH: glutatião reduzido; MTHFR: 5,10-metilenetetrahydrofolato redutase; MTR: metionina sintase; MTRR: metionina sintase redutase; RFC: carreador de folato reduzido; SAH: S-adenosil homocisteína; SAM: S-adenosilmetionina; SHMT: serina hidroximetiltransferase; T: timidina; THF: tetrahydrofolato; TS: timidilato sintase, U: uracila; X: substratos para metilação (ácidos nucleicos, proteínas, glicina, nicotinamida, neurotransmissores). Adaptado de deGarland, 1999; Ulrich, Robien et al., 2005; Toroser and Sohal, 2007; Vitvitsky, Mosharov et al., 2013; Nazki, Sameer et al., 2014; Škovierová, Vidomanová et al., 2016.

2.1 Polimorfismos funcionais em componentes da via do folato

Estudos de associação genética visam investigar o possível relacionamento entre diferentes variantes polimórficas como fatores de risco ou proteção em doenças, notadamente no câncer, incluindo gliomas (Bethke *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2017). Entretanto, variações em genes codificantes de enzimas regulatórias, em especial de vias metabólicas críticas para a gênese e progressão tumoral, podem comprometer a função da enzima final codificada com impacto no metabolismo e na homeostasia celular. Na era da Medicina personalizada, a farmacogenômica surge como uma poderosa ferramenta no mapeamento individualizado de pacientes, contribuindo de forma significativa no direcionamento do tratamento como ferramenta auxiliar preditiva de metabolização de fármacos e / ou micronutrientes, de resposta e toxicidade a intervenções específicas (Mackenzie e Hall, 2017).

Com relação à via do folato e sua interface com alças metabólicas de síntese de ácidos nucleicos e transulfuração, vários polimorfismos são avaliados quanto ao impacto funcional para enzimas-chave, tais como DHFR (Ozaki *et al.*, 2015), TS (Wang *et al.*, 2017), CBS (Kim *et al.*, 2016) e MTHFR (Zhong *et al.*, 2018), destacando-se também a importância do funcionamento dos receptores de folato para a adequada internalização celular do micronutriente (Stover *et al.*, 2017). Ao se considerar que a enzima MTHFR exerce papel modulador nas vias de metilação e de síntese de ácidos nucleicos, uma vez que converte de forma irreversível o intermediário 5,10-metileno-THF a 5-metil-THF é muito importante avaliar polimorfismos funcionais no gene que codifica esta enzima, bem como seus efeitos quanto à metilação do DNA e aos níveis circulantes de homocisteína, em especial no contexto de tumores intracranianos, marcadamente no cenário altamente proliferativo e infiltrativo dos gliomas.

O polimorfismo *rs1801133* (C677T) no gene que codifica a enzima MTHFR determina a substituição do resíduo de citosina (C) para timidina (T) no nucleotídeo 677, resultando na mudança do aminoácido alanina por valina na proteína codificada. Esta alteração leva à transcrição de uma enzima instável com redução da sua atividade (Frosst *et al.*, 1995). Estudos subsequentes (Van Der Put *et al.*, 1998) identificaram neste mesmo gene outro polimorfismo funcional, o *rs1801131* (A1298C), marcado por transição de adenosina (A) por citosina (C) no nucleotídeo 1298, determinando a troca do aminoácido glutamato por alanina na proteína codificada. Ambos os polimorfismos, isolados ou combinados em heterozigose (Stern *et al.*, 2000) exercem efeito sinérgico para a redução na atividade da enzima codificada (figura 3) resultando em hipometilação global do DNA e hiperhomocisteinemia. Estes dois eventos moleculares são reconhecidamente alterações marcantes em

diversos tipos de tumores, incluindo os gliomas.

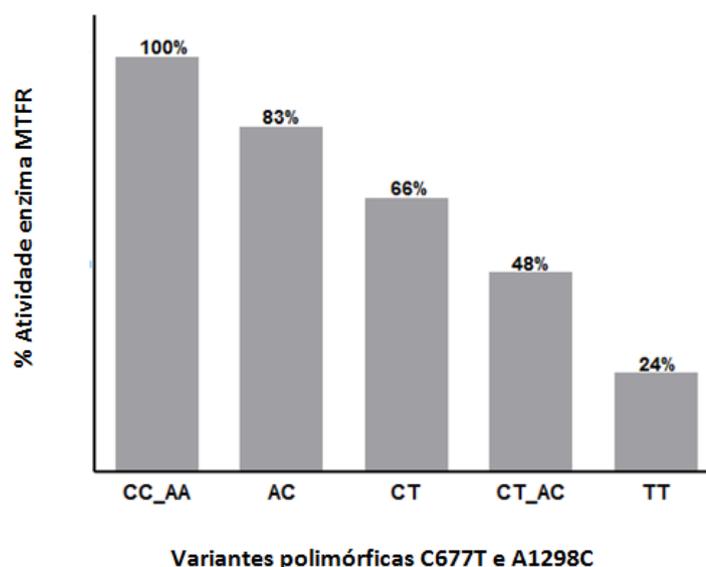


Figura 3: Representação da atividade enzimática de MTHFR em decorrência de polimorfismos funcionais *rs1801133* (C677T) e *rs1801133* (A1298C). Combinação de genótipos CC_AA considerada como referência (100% da atividade enzimática) em função da ausência de alelos polimórficos para ambos os polimorfismos. Adaptado de <http://www.iversongenetics.com/mthfr.html>

2.2 Desequilíbrio na via do folato e transformação maligna

Em condições fisiológicas, verifica-se que o padrão de metilação global do DNA genômico oscila entre 60 e 90% (Ziller *et al.*, 2013). Diversos fatores influenciam estes níveis, tais como alimentação, envelhecimento, variantes genéticas, uso de medicamentos, fatores ambientais, inflamação, estilo de vida (Na *et al.*, 2014). Contudo já é reconhecido o padrão de hipometilação global do DNA em diversos tipos de câncer, incluindo gliomas (Kreth, Simone *et al.*, 2014). O padrão de hipometilação no processo da transformação maligna consiste de evento precoce e também de gatilho para a tumorigênese em glioblastoma (Nagarajan e Costello, 2009). Sabe-se também que a hipometilação global do DNA está associada à instabilidade genômica, à ativação de oncogenes, ao grau de agressividade, proliferação e invasividade das células transformadas (Nagarajan e Costello, 2009). O fenótipo hipometilado do DNA é compatível com o perfil anabólico e altamente proliferativo dos gliomas. A reprogramação metabólica das células transformadas ocorre como uma estratégia adaptativa que prioriza o direcionamento de esqueletos de carbono para a síntese de macromoléculas (por exemplo, ácidos nucleicos, proteínas) e também para o metabolismo de fosfolípidos, em especial a fosfatidilcolina como principal componente das membranas biológicas (Mauro *et al.*, 2000; Chinnaiyan

et al., 2012). Essa reprogramação metabólica afeta diretamente o controle da expressão gênica pela hipermetilação de genes supressores tumorais e de reparo do DNA que controlam processos estratégicos como regulação do ciclo celular, apoptose, invasividade favorecendo a progressão tumoral (Kreth, S. *et al.*, 2014; Rasime, 2015; Lan *et al.*, 2018; Wishart, 2019). O silenciamento por metilação do gene que codifica a enzima MGMT atualmente é considerado um marcador para fins preditivos de resposta a quimioterapia com temozolomida em glioma, evidenciando-se melhor resposta nos pacientes que apresentam metilação na região promotora desse gene. Ademais, o controle da expressão gênica por hipermetilação dos genes de supressores da sinalização de citocinas (SOCS1 e SOCS3) envolvidos na via de sinalização JAK/STAT diretamente relacionada com proliferação e morte celular por apoptose está associado à radiorresistência e pior prognóstico em pacientes com glioma (Ventero *et al.*, 2019).

Em condições fisiológicas, os níveis circulantes de homocisteína variam entre 5 e 12 micromolar. Considera-se hiperhomocisteinemia a níveis plasmáticos acima de 16 micromolar. Contudo, níveis maiores que 100 micromolar indicam uma condição de hiperhomocisteinemia severa geralmente associada à desordem metabólica inata rara caracterizada por deficiência na atividade da cistationina beta-sintase (CBS) e de vitamina B12 com dosagem plasmática de até 500 micromolar (Petras *et al.*, 2014).

Além dos fatores genéticos que comprometem o adequado funcionamento das enzimas CBS, MTHFR (incluindo o polimorfismo *rs1801133- C677T*) e MTR, a presença de níveis adequados de cofatores como folato, vitaminas B12 e B6 além de fatores ambientais (Ganguly e Alam, 2015) podem contribuir para os quadros de hiperhomocisteinemia. Importante ressaltar que drogas (anti-folato, anti-convulsivantes, tamoxifeno, corticosteróides, teofilina) além de determinantes fisiológicos (idade, sexo, função renal); presença de co-morbidades (diabetes, hipo ou hipertireoidismo) e estilo de vida (consumo de álcool, dieta, tabagismo, prática de exercícios físicos) também podem influenciar nos níveis circulantes de homocisteína (Refsum *et al.*, 2004; Belcastro e Striano, 2012).

Como conseqüências da hiperhomocisteinemia, observam-se complicações cardiovasculares (incluindo tromboembolismo) e processos neurodegenerativos (Hasan *et al.*, 2019; Wishart, 2019). Importante destacar que a homocisteína também possui propriedades pró-convulsivantes, sendo utilizada em modelos murinos para indução de epilepsia (Baldelli *et al.*, 2010). Grande parte dos efeitos citotóxicos da homocisteína resulta de sua propriedade pro-oxidante indutora de espécies reativas de oxigênio (ROS), da peroxidação de lipídeos, ácidos nucleicos, carboidratos e alteração no envelhecimento de proteínas no retículo endoplasmático (Ganguly e Alam, 2015). Também é reconhecida sua capacidade de promover modificações

estruturais e funcionais de proteínas por homocisteinilação pela formação de pontes dissulfeto. Assim, o potencial redox global das proteínas se altera, potencializando o estresse oxidativo e ativando a resposta inflamatória. Homocisteína e proteínas modificadas por homocisteinilação também podem alterar a estrutura da cromatina e o controle da expressão de genes relacionados à coagulação sanguínea e ao metabolismo de grupamentos metila, aminoácidos sulfurados e lipídeos (Škovierová *et al.*, 2016).

2.3 Relevância do metabolismo do folato no microambiente cerebral

O tecido cerebral em adultos apresenta demanda energética elevada para seu metabolismo basal representando apenas 2% do peso corporal, porém responde por cerca de 20% do consumo energético total, ou seja, 10 vezes a mais que o previsto por seu peso individual. Em condições fisiológicas, o custo metabólico cerebral basal é fortemente impactado pelas vias anabólicas, já que os processos de biossíntese são muito importantes para manter a plasticidade sináptica, a neurotransmissão e o adequado funcionamento e renovação de canais iônicos e transportadores de macromoléculas (Raichle, 2015; Camandola e Mattson, 2017).

O metabolismo de grupamentos metila gera como produtos vários compostos essenciais para a biossíntese de macromoléculas (proteínas, lipídeos, ácidos nucleicos) com papel crucial para proliferação e diferenciação celular (Amelio *et al.*, 2014). Importante ressaltar que o tecido cerebral não possui as duas rotas principais para eliminação da homocisteína que são: i) conversão à metionina mediada por betaína (ausência da enzima betaína-homocisteína metil transferase) e ii) transulfuração para obtenção de cisteína devido à ausência da enzima cistationase. Desta forma, a via metabólica folato / B12 é a principal via de depuração da homocisteína. Neste cenário, o parênquima cerebral, bem como a sua vasculatura, ficam altamente susceptíveis aos efeitos deletérios resultantes do aumento nos níveis de homocisteína no microambiente cerebral (Škovierová *et al.*, 2016). Além disso, a homocisteína age como agonista de receptores de glutamato (metabotrópicos e ionotrópicos) e de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). O aumento na sinalização desses receptores resulta no aumento dos níveis intracelulares de cálcio, na produção de radicais livres e ativação da via das caspases que em conjunto determinam os mecanismos de morte celular (Škovierová *et al.*, 2016; Wishart, 2019).

A citotoxicidade mediada por homocisteína afeta neurônios e células da glia, comprometendo a homeostase cerebral, a neurogênese, o remodelamento da substância cinzenta e o metabolismo energético. Além disso, a homocisteína é capaz de alterar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE). Este efeito deletério sobre a BHE também é decorrente de um aumento na atividade da metaloprotease

9 (MMP-9) e diminuição de seu respectivo inibidor TIMP-4, tanto por ação direta da homocisteína, como por ação de radicais livres que ativam a neuroinflamação. As propriedades agonistas da homocisteína nos receptores GABA e NMDA das células endoteliais contribui para aumentar a permeabilidade vascular cerebral e alterar a integridade da BHE (Škovierová *et al.*, 2016; Wishart, 2019). É importante ressaltar que a integridade da BHE é fator crucial para garantir os níveis adequados de folato no cérebro, que precisam ser superiores em relação ao plasma, de forma a garantir as demandas metabólicas do microambiente cerebral, uma vez que o metabolismo de grupamentos metila também desempenha papel fundamental na síntese e degradação de neurotransmissores (Stover *et al.*, 2017).

No contexto de adaptação metabólica das células transformadas, além da extrema importância dos folatos como aceptores, carreadores e doadores de grupamentos metila em processos anabólicos primordiais para a sobrevivência tumoral, destaca-se também a importância dos aminoácidos serina e glicina neste conjunto de reações, tanto no sentido de atuarem diretamente como blocos de construção de macromoléculas (em especial proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos), como doadores de grupamentos metila para intermediários funcionais como adenosina, guanosina e nicotinamida. De fato, verifica-se o aumento na expressão de enzimas-chave do metabolismo desses aminoácidos em células tumorais localizadas na região de pseudopaliçada e ao redor do foco necrótico, que é um microambiente com alto índice de morte celular (Kim *et al.*, 2015; Newman e Maddocks, 2017). As células do glioma dependem da metionina exógena para manter as demandas de proliferação, sobrevivência e o padrão de hipometilação. Ao contrário das células normais, as células tumorais quando privadas de metionina interrompem o ciclo celular na fase S/G2, ficando mais susceptíveis aos agentes quimioterápicos (Hoffman, 2015; Palanichamy *et al.*, 2016).

3 | POTENCIAL TRANSLACIONAL DE BIOINDICADORES METABÓLICOS EM GLIOMA

Apesar da extrema relevância e impacto do metabolismo de grupamentos metila no microambiente cerebral, atualmente esta via metabólica ainda é pouco explorada em gliomas (Strickland e Stoll, 2017). Entretanto, ao se considerar a reprogramação metabólica como uma assinatura da transformação maligna (Hanahan e Weinberg, 2011; Wishart, 2019), podem ser vislumbradas algumas oportunidades de aplicações na prática clínica, seja para fins de apoio ao diagnóstico, como indicativos de prognóstico, de resposta a tratamento ou sugestivo de novas terapias adjuvantes, capazes de aumentar a qualidade de vida do paciente com glioma.

3.1 APOIO AO DIAGNÓSTICO E PREDITIVO DE PROGNÓSTICO

O metabolismo diferenciado da metionina entre células de glioma e parênquima cerebral permite o emprego do composto ^{11}C -metionina (^{11}C -Met) em exames de imagem auxiliando na identificação de diferentes estágios da progressão de gliomas (Takano *et al.*, 2016). Esta metodologia não invasiva para a avaliação dos gliomas ainda apresenta maior especificidade para a diferenciação entre áreas de efetiva atividade tumoral (recorrência) das áreas com infiltrado inflamatório e/ou radionecrose (Xu *et al.*, 2017). Exames de imagem não invasivos com a utilização de ^{18}F Fluoroglutamina (^{18}F FGln) são empregados para avaliação da progressão de gliomas *in vivo*. Ao contrário das células saudáveis, as células transformadas exibem extrema avidéz por glutamina para viabilizar os processos de proliferação celular; síntese de ATP; manutenção do equilíbrio redox e para a produção de biomoléculas (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos) da massa tumoral em constante processo de reprogramação para progressão (Venneti *et al.*, 2015; Still e Yuneva, 2017).

Alterações genéticas na enzima isocitrato desidrogenase (IDH) em gliomas de baixo grau estão associadas ao fenótipo hipermetilado do DNA e a um melhor prognóstico (Turcan *et al.*, 2012). A modificação epigenética no padrão de metilação global do DNA está associada à progressão tumoral em gliomas (Cadieux *et al.*, 2006) sendo um potencial biomarcador de recorrência e agressividade que pode ser detectado por metodologia não invasiva em amostras de sangue periférico (Heyn e Esteller, 2012). O aumento do nível plasmático de homocisteína guarda relação inversa com a metilação global do DNA (Sharma, Meenakshi *et al.*, 2015), observando-se discreta hiperhomocisteinemia em pacientes com glioma recém diagnosticados (Sciacca *et al.*, 2004). Uma boa estratégia para redução dos níveis circulantes de homocisteína consiste na suplementação nutricional de cofatores da via do folato, desde que o indivíduo não tenha polimorfismos funcionais em genes codificantes de enzimas-chave desta via comprometendo o adequado funcionamento. Mudança no quadro de hiperhomocisteinemia em gliomas poderia agregar maior qualidade de vida ao paciente, eventualmente reduzindo as crises convulsivas, os eventos adversos neurocognitivos das drogas antiepiléticas carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona (Perucca e Gilliam, 2012), e os eventos trombóticos associados aos efeitos deletérios da homocisteína na vasculatura. Além disso, a interação de fenitoína com corticosteróides (dexametasona) requer ajuste de dose para manutenção dos níveis plasmáticos da medicação anticonvulsivante (Bénil e Vecht, 2016). Cabe ressaltar que esta categoria de medicamentos aumenta o catabolismo e eliminação do folato (Belcastro e Striano, 2012; Sharma, M. *et al.*, 2015) resultando no aumento dos níveis de homocisteína no microambiente cerebral já deficiente na sua depuração.

3.2 TERAPIAS ADJUVANTES

A terapia padrão para manejo de paciente com glioblastoma consiste de quimioterapia citotóxica, combinada a altas doses de esteróides e radiação (Stupp *et al.*, 2005), que em conjunto aumenta a inflamação estabelecendo um microambiente tumoral rico em glicose e glutamina, principais combustíveis para a sobrevivência de células-tronco tumorais, invasão e progressão tumoral (Seyfried, Thomas N *et al.*, 2015). Neste contexto, a restrição de nutrientes essenciais para a progressão tumoral, bem como a suplementação de cofatores capazes de restabelecer a homeostasia celular podem representar alvos potenciais para terapia metabólica em pacientes com glioma.

A dieta cetogênica associada à restrição de glutamina (Mukherjee *et al.*, 2019) 2019) induz morte de células tumorais, reduz o edema vasogênico e a neuroinflamação, com aumento na sobrevivência de pacientes com glioma. Essa estratégia proporciona um estado de hipoglicemia, no qual corpos cetônicos ofertados em níveis terapêuticos como principal substrato energético são prontamente utilizados por células não transformadas do parênquima cerebral, mas não pelas células tumorais que, por causa do dano mitocondrial, têm comprometimento da fosforilação oxidativa (Mukherjee *et al.*, 2019). A dieta com restrição calórica detém propriedades anti-angiogênicas, anti-inflamatórias e pró-apoptóticas, além de reduzir a oferta de substratos fermentáveis no microambiente tumoral (Seyfried, T. N. *et al.*, 2015). Estudos *in vitro* apontam que a dupla restrição de metionina e cistina causa morte das células tumorais por autofagia em decorrência do estresse oxidativo (Liu *et al.*, 2015), podendo ser esta uma outra abordagem baseada na terapia metabólica em glioma.

Suplementação com folato evidenciou uma contenção nos processos de iniciação e progressão tumoral em modelo experimental murino de gliomagenese (Cartron *et al.*, 2012). Entretanto, há que se observar que o excesso de folato pode eventualmente induzir tumorigênese porque o receptor de folato alfa pode atuar como fator de transcrição para ativação de oncogenes; aumento do mRNA e da expressão da proteína Notch em células-tronco neural embrionárias em murinos. Esta proteína está envolvida em via de sinalização crucial na dinâmica de manutenção de células-tronco e diferenciação, sendo também muito importante na neurogênese no cérebro adulto, tendo componentes desta via expressos na zona subventricular e giro dentado. A ativação anormal desta via de sinalização celular pode estar associada à tumorigênese de tumores cerebrais, tais como astrocitoma de alto grau, incluindo o glioblastoma (Mohanty *et al.*, 2017).

3.3 RESPOSTA A TRATAMENTO

O controle epigenético da expressão gênica ocorre em nível de DNA, histonas e RNA em processos de metilação do DNA; metilação, acetilação e fosforilação de histonas, e silenciamento de genes por micro-RNAs (Johnson *et al.*, 2015), sendo importante ressaltar que a metilação do DNA é um evento reversível, dinâmico e tecido-específico, exercendo importante papel no controle da expressão gênica e na manutenção da estrutura do DNA. Atualmente, o silenciamento epigenético por metilação no gene que codifica a enzima O6-metilguanina-DNA-metil transferase (MGMT) de reparo do DNA em gliomas já é reconhecido como biomarcador preditivo de melhor resposta a tratamento quimioterápico com o agente alquilante temozolomida (TMZ) (Gusyatiner e Hegi, 2018). No contexto de terapias metabólicas como adjuvantes no manejo de gliomas, a presença de polimorfismos funcionais em genes que codifiquem componentes chaves de vias metabólicas críticas na sobrevivência tumoral pode ser sugestiva de prognóstico e de resposta a tratamento. Entretanto, ao se considerar a natureza dinâmica e heterogênea da massa tumoral, bem como suas interações com os diferentes microambientes que a circundam, além da participação de diversos cofatores no metabolismo celular, torna-se de grande importância para a integração dos achados genéticos às avaliações bioquímicas correlatas.

4 | CONCLUSÕES

Indicadores metabólicos circulantes, genéticos e epigenéticos, quando avaliados de forma periódica, continuada e integrada, podem indicar oportunidades para intervenção multidisciplinar personalizada, capaz de mudar o enquadramento do glioma de doença controlável com maior sobrevida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, D. C. et al. Central nervous system. **Cancer Biomark**, v. 9, n. 1-6, p. 193-210, 2010.
- AMELIO, I. et al. Serine and glycine metabolism in cancer. **Trends in biochemical sciences**, v. 39, n. 4, p. 191-198, 2014.
- BACHHAWAT, A. K.; KAUR, A. Glutathione degradation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 27, n. 15, p. 1200-1216, 2017.
- BALDELLI, E. et al. Homocysteine potentiates seizures and cell loss induced by pilocarpine treatment. **Neuromolecular medicine**, v. 12, n. 3, p. 248-259, 2010.
- BASSET, G. J. et al. Folate synthesis and metabolism in plants and prospects for biofortification. **Crop Science**, v. 45, n. 2, p. 449-453, 2005.

BELCASTRO, V.; STRIANO, P. Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy. **Epilepsy research**, v. 102, n. 1, p. 1-7, 2012.

BÉNIT, C. P.; VECHT, C. J. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. **Neuro-Oncology Practice**, v. 3, n. 4, p. 245-260, 2016.

BETHKE, L. et al. Functional polymorphisms in folate metabolism genes influence the risk of meningioma and glioma. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 17, n. 5, p. 1195-1202, 2008.

CADIEUX, B. et al. Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. **Cancer research**, v. 66, n. 17, p. 8469-8476, 2006.

CAMANDOLA, S.; MATTSON, M. P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. **The EMBO journal**, v. 36, n. 11, p. 1474-1492, 2017.

CARTRON, P.-F. et al. Folate supplementation limits the tumorigenesis in rodent models of gliomagenesis. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 15, p. 2431-2441, 2012.

CAVENEY, W. K. et al. **WHO classification of tumours of the central nervous system**. WHO Regional Office Europe, 2007.

CHEN, D. et al. Folate metabolism genetic polymorphisms and meningioma and glioma susceptibility in adults. **Oncotarget**, v. 8, n. 34, p. 57265, 2017.

CHINNAIYAN, P. et al. The metabolomic signature of malignant glioma reflects accelerated anabolic metabolism. **Cancer research**, v. 72, n. 22, p. 5878-5888, 2012.

DAUMAS-DUPOURT, C. et al. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. **Cancer**, v. 62, n. 10, p. 2152-2165, 1988.

FROSST, P. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. **Nature genetics**, v. 10, n. 1, p. 111, 1995.

GANGULY, P.; ALAM, S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. **Nutr J**, v. 14, p. 6, 2015.

GUO, J. et al. Targeted drug delivery via folate receptors for the treatment of brain cancer: can the promise deliver? **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 106, n. 12, p. 3413-3420, 2017.

GUSYATINER, O.; HEGI, M. E. Glioma epigenetics: from subclassification to novel treatment options. *Seminars in cancer biology*, 2018, Elsevier. p.50-58.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-74, Mar 4 2011.

HASAN, T. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. **Experimental & molecular medicine**, v. 51, n. 2, p. 21, 2019.

HEYN, H.; ESTELLER, M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 10, p. 679, 2012.

HOFFMAN, R. M. Development of recombinant methioninase to target the general cancer-specific

metabolic defect of methionine dependence: a 40-year odyssey. **Expert opinion on biological therapy**, v. 15, n. 1, p. 21-31, 2015.

JHA, A. B. et al. Genetic diversity of folate profiles in seeds of common bean, lentil, chickpea and pea. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 42, p. 134-140, 2015.

JOHNSON, C. et al. Epigenetics and cancer metabolism. **Cancer letters**, v. 356, n. 2, p. 309-314, 2015. ISSN 0304-3835.

KIM, D. et al. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. **Nature**, v. 520, n. 7547, p. 363-7, Apr 16 2015.

KIM, S. et al. Genetic influences on plasma homocysteine levels in African Americans and Yoruba Nigerians. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 49, n. 4, p. 991-1003, 2016.

KLEIHUES, P.; OHGAKI, H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. **Neuro Oncol**, v. 1, n. 1, p. 44-51, Jan 1999.

KÖRBER, V. et al. Evolutionary Trajectories of IDHWT Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. **Cancer Cell**, 2019.

KRETH, S.; THON, N.; KRETH, F. W. Epigenetics in human gliomas. **Cancer letters**, v. 342, n. 2, p. 185-192, 2014.

_____. Epigenetics in human gliomas. **Cancer Lett**, v. 342, n. 2, p. 185-92, Jan 28 2014.

LAMBERT, I. H. et al. Physiological role of taurine—from organism to organelle. **Acta Physiologica**, v. 213, n. 1, p. 191-212, 2015.

LAN, X.; FIELD, M. S.; STOVER, P. J. Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 10, n. 6, p. e1426, 2018.

LIU, H. et al. Methionine and cystine double deprivation stress suppresses glioma proliferation via inducing ROS/autophagy. **Toxicology letters**, v. 232, n. 2, p. 349-355, 2015.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol**, v. 131, n. 6, p. 803-20, Jun 2016.

MACKENZIE, M.; HALL, R. Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, v. 64, n. 1, p. 45-64, 2017.

MAURO, G. L. et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 4, p. 53-58, 2000.

MOHANTY, V. et al. Folate receptor alpha is more than just a folate transporter. **Neurogenesis**, v. 4, n. 1, p. e1263717, 2017.

MUKHERJEE, P. et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. **Communications biology**, v. 2, n. 1, p. 200, 2019.

NA, Y. K. et al. Effect of body mass index on global DNA methylation in healthy Korean women. **Molecules and cells**, v. 37, n. 6, p. 467-472, 2014.

NAGARAJAN, R. P.; COSTELLO, J. F. Molecular epigenetics and genetics in neuro-oncology.

Neurotherapeutics, v. 6, n. 3, p. 436-446, 2009.

NAZKI, F. H.; SAMEER, A. S.; GANAIE, B. A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. **Gene**, v. 533, n. 1, p. 11-20, Jan 1 2014.

NETEA-MAIER, R. T.; SMIT, J. W.; NETEA, M. G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship. **Cancer letters**, v. 413, p. 102-109, 2018.

NEWMAN, A. C.; MADDOCKS, O. D. Serine and functional metabolites in cancer. **Trends in cell biology**, v. 27, n. 9, p. 645-657, 2017.

OZAKI, M. et al. The dihydrofolate reductase 19 bp polymorphism is not associated with biomarkers of folate status in healthy young adults, irrespective of folic acid intake. **The Journal of nutrition**, v. 145, n. 10, p. 2207-2211, 2015.

PALANICHAMY, K. et al. Methionine and kynurenine activate oncogenic kinases in glioblastoma, and methionine deprivation compromises proliferation. **Clinical cancer research**, v. 22, n. 14, p. 3513-3523, 2016.

PAVLOVA, N. N.; THOMPSON, C. B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. **Cell metabolism**, v. 23, n. 1, p. 27-47, 2016.

PERUCCA, P.; GILLIAM, F. G. Adverse effects of antiepileptic drugs. **The lancet neurology**, v. 11, n. 9, p. 792-802, 2012.

PETRAS, M. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. **J Physiol Pharmacol**, v. 65, n. 1, p. 15-23, 2014.

RAICHLE, M. E. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1668, p. 20140172, 2015.

RASIME, K. Epigenetics of glioblastoma multiforme. **Journal of Clinical Research & Bioethics**, v. 6, n. 3, p. 1, 2015.

REFSUM, H. et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. **Clinical chemistry**, v. 50, n. 1, p. 3-32, 2004.

SCIACCA, F. L. et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. **Clinical cancer research**, v. 10, n. 4, p. 1312-1317, 2004.

SCOTT, J.; RÉBEILLÉ, F.; FLETCHER, J. Folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 7, p. 795-824, 2000.

SEYFRIED, T. N. et al. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. **Cancer Lett**, v. 356, n. 2 Pt A, p. 289-300, Jan 28 2015.

_____. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. **Cancer letters**, v. 356, n. 2, p. 289-300, 2015.

SHANE, B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. **Food Nutr Bull**, v. 29, n. 2 Suppl, p. S5-16; discussion S17-9, Jun 2008.

SHARMA, M.; TIWARI, M.; TIWARI, R. K. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 117, n. 5, p. 287-296, 2015. ISSN 1742-7835.

_____. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 117, n. 5, p. 287-96, Nov 2015.

ŠKOVIEROVÁ, H. et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 10, p. 1733, 2016.

STERN, L. L. et al. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 8, p. 849-853, 2000.

STILL, E. R.; YUNEVA, M. O. Hopefully devoted to Q: targeting glutamine addiction in cancer. **British journal of cancer**, v. 116, n. 11, p. 1375, 2017.

STOVER, P. J.; DURGA, J.; FIELD, M. S. Folate nutrition and blood–brain barrier dysfunction. **Current opinion in biotechnology**, v. 44, p. 146-152, 2017.

STRICKLAND, M.; STOLL, E. A. Metabolic reprogramming in glioma. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 5, p. 43, 2017.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 987-996, 2005.

SUITOR, C. W.; BAILEY, L. B. Dietary folate equivalents: interpretation and application. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 100, n. 1, p. 88-94, 2000.

TAKANO, K. et al. Diagnostic and prognostic value of 11C-methionine PET for nonenhancing gliomas. **American Journal of Neuroradiology**, v. 37, n. 1, p. 44-50, 2016.

TURCAN, S. et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. **Nature**, v. 483, n. 7390, p. 479, 2012.

ULRICH, C. M.; ROBIEN, K.; SPARKS, R. Pharmacogenetics and folate metabolism -- a promising direction. **Pharmacogenomics**, v. 3, n. 3, p. 299-313, May 2002.

VAN DER PUT, N. M. et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 5, p. 1044-1051, 1998.

VENNETI, S. et al. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo. **Science translational medicine**, v. 7, n. 274, p. 274ra17-274ra17, 2015.

VENTERO, M. P. et al. Radiotherapy resistance acquisition in Glioblastoma. Role of SOCS1 and SOCS3. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0212581, 2019.

VERHAAK, R. G. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. **Cancer Cell**, v. 17, n. 1, p. 98-110, 2010.

WANG, X. et al. Thymidylate synthase gene polymorphisms as important contributors affecting hepatocellular carcinoma prognosis. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, v. 41, n. 3, p. 319-326, 2017.

WISHART, D. S. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. **Physiological reviews**, v. 99, n. 4, p. 1819-1875, 2019.

XU, W. et al. The performance of ¹¹C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. **Oncotarget**, v. 8, n. 53, p. 91030, 2017.

ZHANG, J. et al. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTRR), and methionine synthase reductase (MTR) gene polymorphisms and adult meningioma risk. **Journal of neuro-oncology**, v. 115, n. 2, p. 233-239, 2013.

ZHONG, L. et al. Relevance of methylenetetrahydrofolate reductase gene variants C677T and A1298C with response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 9, n. 58, p. 31291, 2018.

ZILLER, M. J. et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. **Nature**, v. 500, n. 7463, p. 477, 2013. ISSN 1476-4687.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente cerebral vascular 113
Ansiedade 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 64, 84, 85, 86, 127, 145, 146, 194
Anticoncepção 113
Autocuidado 60, 140, 142, 160, 178, 180

C

Chronic renal insufficiency 38
Cirurgia bariátrica 26, 27, 28, 29
Cirurgia geral 121
Complicações 1, 7, 8, 16, 17, 18, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 83, 84, 102, 120, 127, 166, 170, 176, 178, 180, 181, 182
Complicações vasculares 17
Controle da frequência 66, 67, 68, 69, 83, 84, 85
Corpúsculo renal 17
Cuidador 139, 140, 142, 144, 180, 181, 183

D

Depressão 53, 55, 56, 58, 60, 61, 63, 86, 145, 146, 179, 194
Dermatite atópica 145, 146, 147, 148, 149
Diabetes 3, 12, 16, 17, 26, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 102, 164, 165, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175
Diabetes mellitus 12, 17, 26, 27, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 164, 165, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175
Doença crônica 84, 141
Doença vascular 113
Dor 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 88, 123, 181

E

Enfermagem perioperatória 121
Espasticidade muscular 151
Espectroscopia por emissão pósitrons 19
Eventos tromboembólicos 84, 113
Exposição à radiação 70

F

Família 95, 123, 139, 140, 142, 144, 145, 146, 173, 177, 180, 181, 183, 197
Fisioterapia 131, 132, 133, 136, 137, 151, 153, 155

G

Gestão da qualidade 70, 79, 81

Glioma 19, 24, 92, 93, 94, 95, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112

Glioma cerebral 19

Grupamentos metila 92, 93, 96, 97, 98, 103, 104

H

Homocisteína 93, 99

I

Incretinas 164, 165, 166, 167, 171, 172, 173, 174, 175

Índice de karnofsky 156

Insulina 165, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 174

Isquemia cerebral 67

L

Longevidade 84

M

Membro fantasma 10, 11, 12, 13, 15

Metabolismo 23, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 107, 167, 169, 173

Metástase cerebral 156, 157, 158, 161, 163

Mineração de dados 26, 27, 28, 29, 32, 36

Miocardiopatia 1, 2, 8

N

Nefropatia diabética 16, 17

Neurooncologia 19, 21

Neuropatia 16, 17

O

Obesidade 26, 27, 33, 34, 35, 36, 67, 117, 165, 167, 168, 169, 170, 173, 174

P

Paralisia cerebral 131, 132, 133, 135, 137, 138, 151, 152, 153, 154, 155

Paraplegia 139, 140, 141, 142, 143

Periodontitis 38, 39, 40, 50, 51, 52

Perioperatório 67, 120, 123, 127

Polimorfismos do folato 93

Profilaxia 67

Proteção radiológica 70, 71, 72, 73, 74, 76, 78, 79, 80, 81

Prurido crônico 145, 146, 148, 149

R

Reabilitação 15, 131, 137, 140, 141, 143, 144, 151, 155, 183

S

Segurança do paciente 71, 72, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129

Síndrome do coração partido 2

Smoking 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52

T

Takotsubo 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9

Taquiarritmia 84

Tetraplegia 132, 139, 140, 141, 142, 143

Tofacitinib 145, 146, 147, 148, 149

Tomada de decisão clínica 26, 27, 28, 29

Tontura 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63

Transtornos mentais comuns 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65

Tratamento 1, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 26, 56, 64, 67, 68, 83, 85, 90, 93, 94, 95, 100, 104, 107, 136, 139, 142, 145, 147, 148, 149, 150, 155, 162, 163, 164, 166, 167, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 182

Tratamento farmacológico 13, 67, 68

U

Ultrassonografia doppler transcraniana 157, 158

V

Valor preditivo de testes 26, 27

Vertigem 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64

