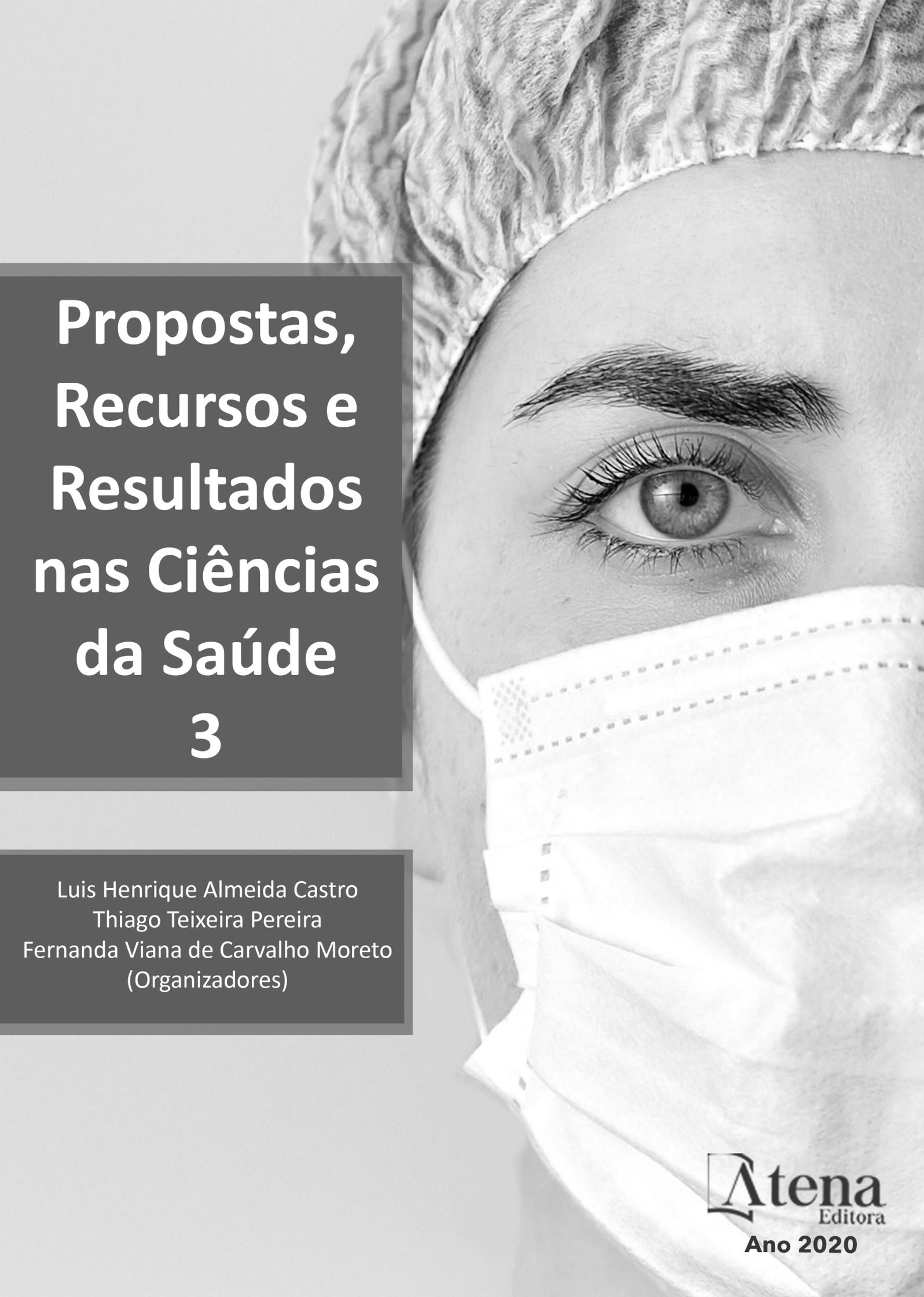


# Propostas, Recursos e Resultados nas Ciências da Saúde

## 3

Luis Henrique Almeida Castro  
Thiago Teixeira Pereira  
Fernanda Viana de Carvalho Moreto  
(Organizadores)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2020



# Propostas, Recursos e Resultados nas Ciências da Saúde 3

Luis Henrique Almeida Castro  
Thiago Teixeira Pereira  
Fernanda Viana de Carvalho Moreto  
(Organizadores)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo

**Edição de Arte:** Luiza Batista

**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

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

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. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

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

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

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

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

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. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
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  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
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  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
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 Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
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  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof<sup>a</sup> Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof<sup>a</sup> Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA  
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos  
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
P965	<p>Propostas, recursos e resultados nas ciências da saúde 3 [recurso eletrônico] / Organizadores Luis Henrique Almeida Castro, Thiago Teixeira Pereira, Fernanda Viana de Carvalho Moreto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF            Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader            Modo de acesso: World Wide Web            Inclui bibliografia            ISBN 978-65-5706-130-5            DOI 10.22533/at.ed.305202406</p> <p>1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde – Brasil.            I. Castro, Luis Almeida. II. Pereira, Thiago Teixeira. III. Moreto, Fernanda Viana de Carvalho.</p> <p style="text-align: right;">CDD 362.1</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

Segundo Bachelard, “um discurso sobre o método científico será sempre um discurso de circunstância, não descreverá uma constituição definitiva do espírito científico”; considerando a amplitude dessa temática, uma obra que almeje lançar foco em propostas, recursos e resultados nas ciências da saúde, naturalmente terá como desafio a caracterização de sua abordagem metodológica. Neste sentido, este e-Book foi organizado de modo a apresentar ao leitor 171 artigos seriados justamente por este elo comum que une, na ciência, a proposta (objetivo), o recurso (viabilidade) e o resultado (evidência): o método de pesquisa per se.

Dos seus nove volumes, os dois primeiros são dedicados aos relatos de caso, relatos de experiência e de vivência em saúde apresentando aspectos da realidade clínica, cultural e social que permeiam a ciência no Brasil.

Já no intuito de apresentar e estimular o diálogo crítico construtivo, tal qual o conhecimento dos recursos teóricos disponíveis frente aos mais variados cenários em saúde, os volumes três, quatro e cinco exploram estudos de revisão da literatura que discutem o estado da arte da ciência baseada em evidência sugerindo possibilidades, hipóteses e problemáticas técnicas no intuito de delimitar condutas para a prática clínica.

Por fim, os volumes de seis a nove compreendem os resultados quali e quantitativos das mais diversas metodologias de intervenção em saúde: estudos comparativos, ensaios clínicos e pré-clínicos, além de ações em políticas públicas na área de saúde coletiva.

Com a intelecção dos tópicos tratados nessa obra, espera-se – tanto quanto possível – contribuir no processo de ampliação, fundamentação e fomento da discussão e reflexão científica na interface entre propostas, recursos e resultados nas Ciências da Saúde.

Luis Henrique Almeida Castro

Thiago Teixeira Pereira

Fernanda Viana de Carvalho Moreto

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A EFICÁCIA DO USO DA MACONHA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Jayna Priscila Silva dos Anjo Janne Eyre Bezerra Torquato Monalisa Martins Querino Elaine Cristina Barboza de Oliveira Érika Sobral da Silva Cicera Kassiana Rodrigues Vieira Maria Daniele Sampaio Mariano José Herssem Loureto Abrantes Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3052024061</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>9</b>
A FORMAÇÃO INTERPROFISSIONAL NA ÁREA DA SAÚDE E A CONTRIBUIÇÃO DO PET-SAÚDE	
Linka Richellis Nascimento de Freitas Caroline Rodrigues de Carvalho Ana Mirela Cajazeiras Adécia Falcão Freitas Mariana Freitas e Silva Maia Gláucia Posso Lima Maria do Socorro de Sousa Edna Maria Camelo Chaves Maria de Lourdes Oliveira Otoch	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3052024062</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>18</b>
A IMPORTÂNCIA DA FISIOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA	
Leandro Ferreira de Moura Rauanny Castro de Oliveira Vanessa Rodrigues Lemos Antônia Fernanda Sá Pereira Izadora Pires da Silva Italine Maria Lima de Oliveira Belizario	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3052024063</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>24</b>
A IMPORTÂNCIA DO EDUCADOR FÍSICO NAS INSTITUIÇÕES DE LONGA PERMANÊNCIA	
Jéssica da Silva Pinheiro Leonardo Saraiva Lia Mara Wibelinger	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3052024064</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>32</b>
A INCLUSÃO SOCIAL DE LIBRAS ATRAVÉS DA ENFERMAGEM	
Erika Luci Pires de Vasconcelos Lucca da Silva Rufino Mariana Braga Salgueiro Nathalia Quintella Suarez Mouteira Lucas de Almeida Figueiredo Alice Damasceno Abreu Benisia Maria Barbosa Cordeiro Adell	

Cláudia Cristina Dias Granito  
Nilsea Vieira de Pinho  
Selma Vaz Vidal

**DOI 10.22533/at.ed.3052024065**

**CAPÍTULO 6 ..... 39**

ABDÔMEN ABERTO: UM DESAFIO CONSTANTE

Larissa Alvim Mendes  
Amanda Soares de Carvalho Barbosa  
Rafaela Ferreira Gomes  
Sérgio Alvim Leite

**DOI 10.22533/at.ed.3052024066**

**CAPÍTULO 7 ..... 47**

ACESSO VENOSO POSSÍVEIS EM PEDIATRIA

José Carlos Laurenti Arroyo  
José Luis Laurenti Arroyo  
Sérgio Alvim Leite

**DOI 10.22533/at.ed.3052024067**

**CAPÍTULO 8 ..... 58**

ANÁLISE SOBRE A EFICÁCIA DA MEDITAÇÃO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE

Bruno Pereira  
Erika da Rocha Oliveira  
Beatriz Ribeiro Duarte  
Alice Maria Possodelli

**DOI 10.22533/at.ed.3052024068**

**CAPÍTULO 9 ..... 65**

APLICAÇÃO DA FRAÇÃO VASCULAR ESTROMAL NA ESTÉTICA: REVISÃO SISTEMATIZADA DE LITERATURA

Desyree Ghezzi Lisboa  
Sabrina Cunha da Fonseca  
Marilisa Carneiro Leão Gabardo  
Moira Pedroso Leão  
Tatiana Miranda Deliberador  
João César Zielak

**DOI 10.22533/at.ed.3052024069**

**CAPÍTULO 10 ..... 80**

ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPO DE TELA E DESENVOLVIMENTO DE SINTOMAS AUTISTAS EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO

Gabriela Coutinho Amorim Carneiro  
Claudio Ávila Duailibe Mendonça  
Mylenna Diniz Silva  
Leticia Weba Couto Rocha  
Rebeca Silva de Melo  
Anne Gabrielle Taveira Rodríguez  
Isabele Arruda de Oliveira  
Ademar Sodré Neto Segundo

**DOI 10.22533/at.ed.30520240610**

**CAPÍTULO 11 ..... 97**

**ATLETA PARALÍMPICO E O CUIDADO MULTIPROFISSIONAL**

Janine Koepf  
Angela Cristina Ferreira da Silva  
Daiana Klein Weber Carissimi  
Miriam Viviane Baron  
Bartira Ercília Pinheiro da Costa

**DOI 10.22533/at.ed.30520240611**

**CAPÍTULO 12 ..... 105**

**ATUAÇÃO DA MELATONINA NA RETINOPATIA DIABÉTICA: BREVE REVISÃO**

Ismaela Maria Ferreira de Melo  
Ana Cláudia Carvalho de Sousa  
Anthony Marcos Gomes dos Santos  
Rebeka da Costa Alves  
Marina Gomes Pessoa Baptista  
Clovis José Cavalcanti Lapa Neto  
Bruno José do Nascimento  
Yasmim Barbosa dos Santos  
Maria Vanessa da Silva  
Laís Caroline da Silva Santos  
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira  
Valéria Wanderley Teixeira

**DOI 10.22533/at.ed.30520240612**

**CAPÍTULO 13 ..... 123**

**AURICULOTERAPIA NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA PARA A CESSAÇÃO DO TABAGISMO**

Daniella Carbonetti Rangel Augusto  
Tamires de Lima Gonçalves  
América de Lima Cremonte  
Fabiana Ferreira Koopmans

**DOI 10.22533/at.ed.30520240613**

**CAPÍTULO 14 ..... 137**

**AValiação DO CUSTO DA HEPATITE C: A RELEVÂNCIA EM CONHECER A EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA**

Geovana Bárbara Ferreira Mendes  
Priscilla Magalhães Loze  
Alexander Itria

**DOI 10.22533/at.ed.30520240614**

**CAPÍTULO 15 ..... 142**

**CÂNCER: HEREDITARIEDADE E FATORES DE RISCO**

José Chagas Pinheiro Neto  
Catarina Lopes Portela  
Evelyn Bianca Soares Silva  
Lígia Lages Sampaio  
Maria Hillana Nunes  
Esdras Andrade Silva  
Jociane Alves da Silva Reis  
Débora Bruna Machado Ferreira  
Fabrícia Rode dos Santos Nascimento  
Luã Kelvin Reis de Sousa  
Camila Maria Batista Lima  
Yara Maria da Silva Pires

Mateus Henrique de Almeida da Costa  
Hillary Marques Abreu  
Alice Lima Rosa Mendes  
Gerson Tavares Pessoa

**DOI 10.22533/at.ed.30520240615**

**CAPÍTULO 16 ..... 152**

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: REVISÃO DE LITERATURA

Ângela Milhomem Vasconcelos  
Amanda Chagas Barreto  
Ana Paula Santos Oliveira Brito

**DOI 10.22533/at.ed.30520240616**

**CAPÍTULO 17 ..... 165**

CONHECIMENTO E ADESÃO ÀS PRECAUÇÕES PADRÃO POR PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM:  
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Laura Prado Medeiros  
Kamila Silva de Miranda  
Thayna Martins Gonçalves  
Tatiana Carneiro de Resende  
Mayla Silva Borges  
Dulce Aparecida Barbosa  
Monica Taminato  
Richarlisson Borges de Morais

**DOI 10.22533/at.ed.30520240617**

**CAPÍTULO 18 ..... 177**

CONTRIBUIÇÕES DA PSICOLOGIA À EDUCAÇÃO INCLUSIVA

Jaqueline Roberta da Silva  
Luana Carolina Rodrigues Guimarães

**DOI 10.22533/at.ed.30520240618**

**CAPÍTULO 19 ..... 188**

CORRELAÇÃO DA INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI COM O SURGIMENTO DO CÂNCER  
GÁSTRICO: REVISÃO DE LITERATURA

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa  
Bruno Leonardo de Sousa Figueiredo  
Letícia Thamanda Vieira de Sousa  
Esdras Andrade Silva  
Raniella Borges da Silva  
Layanne Barros do Lago  
Ivania Crisálida dos Santos Jansen Rodrigues  
Jenifer Aragão Costa  
Getúlio Rosa dos Santos Junior  
Cleber Baqueiro Sena  
Christianne Rodrigues de Oliveira  
Aline Curcio de Araújo  
Lausiana Costa Guimarães  
Isadora Lima de Souza  
André Luiz de Oliveira Pedroso  
Maurício Batista Paes Landim

**DOI 10.22533/at.ed.30520240619**

**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 197**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 199**

## ATUAÇÃO DA MELATONINA NA RETINOPATIA DIABÉTICA: BREVE REVISÃO

Data de aceite: 01/06/2020

Data de submissão: 01/04/2020

### **Ismaela Maria Ferreira de Melo**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0002-4150-1923.

### **Ana Cláudia Carvalho de Sousa**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0001-6169-2782.

### **Anthony Marcos Gomes dos Santos**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0002-5817-3743.

### **Rebeka da Costa Alves**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia  
Animal, Recife-PE, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0700922711295090>.

### **Marina Gomes Pessoa Baptista**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0002-9718-9318.

### **Clovis José Cavalcanti Lapa Neto**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0002-2507-3682.

### **Bruno José do Nascimento**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia

Animal, Recife-PE, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8213260513385508>.

### **Yasmim Barbosa dos Santos**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia  
Animal, Recife-PE, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1783975917572458>.

### **Maria Vanessa da Silva**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia  
Animal, Recife-PE, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1906334502843226>.

### **Laís Caroline da Silva Santos**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia  
Animal, Recife-PE, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1405150136250676>.

### **Álvaro Aguiar Coelho Teixeira**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0001-5940-9220.

### **Valéria Wanderley Teixeira**

Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal,  
Recife-PE, Orcid: 0000-0001-9533-5476.

**RESUMO:** O diabetes é um dos principais fatores responsáveis pelas doenças crônicas coronarianas e insuficiência cardíaca no mundo ocidental. Assim, consequências para os organismos são variadas, incluindo

hipertensão, nefropatias, retinopatias, cardiopatias e neuropatias. A retinopatia diabética (RD) é uma doença metabólica com comprometimento microvascular com alto risco de perda da visão. Ela ocasiona danos estruturais e funcionais na retina, aumenta a expressão de citocinas inflamatórias e induz a neovascularização intraocular patológica. Em relação a sua patogênese, o estresse oxidativo é considerado um dos principais fatores envolvidos e a baixa regulação de enzimas antioxidantes também desempenham um importante papel. Foi sugerido que tratamentos com antioxidantes podem ser uma importante opção terapêutica na prevenção das complicações vasculares causadas pelo diabetes. A melatonina, um hormônio sintetizado principalmente pela glândula pineal, é um dos mais poderosos antioxidantes naturais que evita danos oxidativos em macromoléculas, como lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Assim, a presente pesquisa teve o objetivo de mostrar a atuação da melatonina na RD para isso, foram utilizados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes e artigos em jornais de grande circulação. Os artigos científicos foram selecionados através do banco de dados do Scielo, Google acadêmico, Science direct e Pubmed. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias utilizadas pelos descritores em ciências da saúde em português e inglês, além disso, os artigos explanados foram do ano de 1961 a 2020. Concluímos assim, que esse hormônio pode ser um importante fator coadjuvante no tratamento da retinopatia diabética devido a sua propriedade antioxidante e moduladora de processos inflamatórios, amenizando as alterações decorrentes desta patologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Retinopatia diabética; pineal; interleucinas; estresse oxidativo.

### ROLE OF MELATONIN IN DIABETIC RETINOPATHY: BRIEF REVIEW

**ABSTRACT:** Diabetes is one of the main factors responsible for chronic coronary heart disease and heart failure in the Western world. Thus, the consequences for organisms are varied, including hypertension, nephropathies, retinopathies, heart diseases and neuropathies. Diabetic retinopathy (RD) is a metabolic disease with microvascular involvement with a high risk of vision loss. It causes structural and functional damage to the retina, increases the expression of inflammatory cytokines and induces pathological intraocular neovascularization. Regarding its pathogenesis, oxidative stress is considered one of the main factors involved and the low regulation of antioxidant enzymes also plays an important role. It has been suggested that antioxidant treatments may be an important therapeutic option in preventing vascular complications caused by diabetes. Melatonin, a hormone synthesized mainly by the pineal gland, is one of the most powerful natural antioxidants that prevents oxidative damage in macromolecules, such as lipids, proteins and nucleic acids. Thus, the present research had the objective of showing the performance of melatonin in DR for this, data from existing academic studies and articles in widely circulated newspapers were used. Scientific articles were selected through the database of Scielo, Google Scholar, Science direct and Pubmed. The search in the databases was carried out using the terminologies used by the health science descriptors in Portuguese and English, in addition, the articles explained were

from the year 1961 to 2020. We conclude, therefore, that this hormone can be an important supporting factor in the treatment of diabetic retinopathy due to its antioxidant and modulating properties of inflammatory processes, mitigating the changes resulting from this pathology.

**KEYWORDS:** Diabetic retinopathy; pineal; interleukins; oxidative stress.

## 1 | MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa constitui-se de uma revisão de literatura realizada entre os meses de janeiro e março de 2020, no qual foram coletados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes, artigos em jornais de grande circulação e boletins de empresas e agências públicas. Os artigos científicos foram selecionados através do banco de dados do Scielo, Google acadêmico, Science direct e Pubmed. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias utilizadas pelos descritores em ciências da saúde em português e inglês, além disso, os artigos explanados foram do ano de 1961 a 2020.

## 2 | DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus é uma doença crônica progressiva que pode afetar diferentes sistemas orgânicos e pode levar a sérias complicações físicas, incluindo problemas microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) e macrovasculares (doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e vascular periférica) (CHOBY, 2017). Ela é caracterizada por níveis elevados na concentração de glicose circulante, em função da deficiência na secreção (Diabetes mellitus tipo 1), ou, no comprometimento da ação periférica da insulina (resistência à insulina), o que caracteriza o diabetes mellitus tipo 2 (SILVA et al., 2011). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, em 2017, a prevalência global era de quase 451 milhões de pessoas afetadas e a previsão é de um aumento para 693 milhões até 2045 (CHO et al., 2018) representando assim, um grande problema na saúde pública (LUO; MEI-LING, 2014).

O diabetes é um dos principais fatores responsáveis pelas doenças crônicas coronarianas e insuficiência cardíaca no mundo ocidental (GO et al., 2013). Assim, consequências para os organismos são variadas, incluindo hipertensão, nefropatias, retinopatias, cardiopatias e neuropatias e quando a reabsorção renal de glicose ultrapassa o seu limiar, ocorre a glicosúria, causando uma diurese osmótica que leva à poliúria e a polidipsia (SILVA et al., 2011). A hipertensão coexistente, leva à lesão renal progressiva, portanto o seu tratamento diminui a evolução da nefropatia diabética (RANG et al., 2004).

Os Estados Unidos é um dos principais países afetados com essa doença apresentando 28 milhões de pessoas comprometidas e com uma incidência anual de 180 mil novos casos (GO et al., 2013). O risco de doenças cardiovasculares é também bastante

elevado em pacientes com diabetes, representando a causa primária de sua morbidade e mortalidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Especificamente, indivíduos com diabetes apresentam uma disfunção na regulação do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias (BAGI; FEHER; BELEZNAI, 2009).

A prevalência no Brasil é comparável à dos países mais desenvolvidos onde o DM é considerado o maior problema de saúde. Entretanto, é na sua morbidade que se encontra o maior impacto socioeconômico (BOSCO et al., 2005). Esse impacto, deve-se as complicações causadas pelo diabetes que encurta a vida produtiva dos indivíduos, piorando sua qualidade de vida e a dos seus familiares. Estimativas indicam que em alguns países, essa doença pode comprometer de 5% a 14% das despesas destinadas à saúde (BOSCO et al., 2005).

A hiperglicemia nessa enfermidade ocorre devido ao débito hepático alterado de glicose, e, à captação diminuída de glicose pelos músculos esqueléticos com síntese reduzida de glicogênio (SILVA et al., 2011) além disso, ela ocasiona alterações no metabolismo dos lipídeos e proteínas (DAS; PADAYUTTI; PAULOSE, 1996). Bem como, a insulina é o hormônio anabólico que após interação com seu receptor de membrana específico, estimula a captação de glicose pelas células por meio de proteínas integrais de membrana denominadas GLUTs (MOURA et al., 2012). Tal evento regula a homeostase glicêmica, estimula a lipogênese hepática, e nos adipócitos reduz a lipólise, bem como regula o “turnover protéico” (SABETSKY; EKBLUM, 2010).

O diabetes mellitus pode ser classificado em: DM tipo 1, DM tipo 2, Diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes (YAMAZAKI, 2004). No diabetes tipo 1, também conhecida como “juvenil”, ocorre devido a destruição das células  $\beta$  por um processo autoimune (tipo A) ,o que envolveria a complexa cooperação entre o sistema imune inato e o adaptativo, evolutivamente projetados para fornecer proteção contra ameaças ambientais (MANDRUP-POULSEN, 2014), ou por uma causa desconhecida (tipo B ou idiopática). Na forma autoimune, ocorre um processo de insulite e a presença de autoanticorpos (anti-descarboxilase de ácido glutâmico, anti-ilhotas e anti-insulina) (GROSS et al., 2002). Enquanto da idiopática, caracteriza-se pela ausência de insulite e de autoanticorpos. A ausência absoluta de insulina no DM tipo 1, resulta em manifestações clínicas evidentes quando comparadas à do tipo 2 (GROSS et al., 2002).

Todavia, o DM tipo 2, é ocasionada devido a distúrbios na secreção e ação da insulina (YAMAZAKI, 2004). Anteriormente era mais frequente em indivíduos acima de 40 anos, sendo denominada diabetes da maturidade, contudo, ocorre uma alta incidência em indivíduos jovens (YAMAZAKI, 2004). O tipo 2 é uma doença multifatorial, sendo o resultado de uma combinação de genes e de fatores ambientais (KAHN, 1994), todavia, devido a quantidades significativas de insulina residual, hiperglicemia, cetoacidose no organismo, não sejam tão evidentes, torna difícil o diagnóstico precoce da doença (YAMAZAKI, 2004). Por isso, ela ocasiona complicações à nível microvascular (retinopatias, nefropatias) e

macrovascular (doenças coronárias, doenças vasculares periféricas) e neuropatias, afetando nervos motores, sensoriais e autonômicos (SIMA; SUGIMOTO, 1999).

O DM gestacional é definido como o início ou a identificação da intolerância à glicose durante a gravidez (BELLAMY et al., 2009), com uma prevalência estimada de 5 a 15% das gestações (ZHU; ZHANG, 2016). Nela, ocorre tolerância diminuída aos carboidratos podendo persistir ou não após o parto para o DM tipo 2 (BUCHANAN et al., 2007; GROSS et al., 2002). Entretanto, em outros tipos específicos de diabetes, eles são ocasionados devido a defeitos genéticos na função das células  $\beta$  e na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, indução por drogas ou produtos químicos, infecções e formas incomuns de diabetes imuno-mediado (GROSS et al., 2002).

Hiperglicemia crônica no diabetes leva a complicações microvasculares que afetam severamente a qualidade de vida (SALIDO et al., 2013). A retinopatia diabética pode ser a mais comum dessas complicações e uma das principais causas de deficiência visual e cegueira (SALIDO et al., 2013). Em pacientes, sem controle adequado do DM tipo 1 ou tipo 2, a microcirculação retiniana é constantemente exposta à níveis elevados de glicose, e este fato resulta em muitas alterações estruturais e funcionais (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998).

Devido à importância do diabetes, vários grupos de estudos, têm pesquisado se as complicações desta enfermidade podem ser evitadas, reduzidas, ou mesmo revertidas por meio do controle adequado dos níveis de glicose no sangue, uso de insulina exógena, ou hipoglicemiante oral (ZANGON et al., 2006). Dietas e exercícios físicos são úteis para melhorar a glicemia, sem, no entanto, restaurar completamente a ação da insulina (ALZAID, 1996). Existem vários critérios específicos de intervenções para prevenção e tratamento que devem ser satisfeitos para garantir a seleção adequada de metas e estratégias de controle dessa enfermidade (PANCER et al., 2020).

Entre os fármacos utilizados até o momento se encontram: as sulfonilureas, que agem nas células  $\beta$  pancreáticas aumentando a secreção de insulina e que apresentam como alvo molecular o receptor de sulfonilurea; as tiazolidinedionas, as quais atuam aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina tendo como alvo molecular o receptor gama ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ); a metformina, que inibi a liberação de glicose hepática e aumenta a sensibilidade periférica à insulina, nela não se tem alvo molecular conhecido e a  $\alpha$ -glicosidase (acarbose), as quais atuam no intestino, reduzindo a taxa de absorção de carboidratos, e como alvo a  $\alpha$  glicosidase (MOLLER, 2001; BAYLEI, 2000).

Descoberta em 1921, a insulina é utilizada em terapias no caso de câncer, queimaduras, injúrias severas, além do diabetes (MARTINEZ-RIQUELME; ALLISON, 2003). Ela apresenta ação no fígado, músculo e tecido adiposo via ativação do receptor insulina. Utilizada em todos os caso do DM tipo 1 e, em alguns casos (30%), em indivíduos com DM tipo 2. Ela promove a síntese e armazenamento de carboidratos, lipídios

proteínas, além de inibir a quebra e liberação dos mesmos para a corrente sanguínea (SALTIEL; KAHN, 2001).

Não há dúvida de que um tratamento com insulina de forma adequada é absolutamente necessário para se obter bons resultados no tratamento do diabetes, no entanto, uma metodologia detalhada e bem fundamentada é necessária (PINHEIRO et al., 2011), visto que todas as abordagens terapêuticas ainda não são capazes de evitar as alterações do diabetes induzidas nos tecidos.

### 3 | RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética (RD) é considerada uma doença vascular, com risco de perda da visão, que se apresenta clinicamente de acordo com o estado proliferativo da vasculatura retiniana (KOWLURU et al., 2001). Essa enfermidade envolve hemorragias, obliteração vascular, resultando em neovascularização e conseqüentemente a esses eventos, proliferação fibrovascular e desprendimento da retina, os quais secundariamente podem provocar degeneração neural da retina (OZAWA et al., 2011).

Estudos têm demonstrado que quase todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1, e mais de 60% dos indivíduos com diabetes tipo 2, têm algum grau de retinopatia após vinte anos de doença (ROBINSON et al., 2012). Estudos baseados na população atual sugerem que cerca de um terço dos diabéticos tem algum sinal de RD e aproximadamente um décimo apresenta seu grau avançado, incluindo seu estágio proliferativo e edema de mácula (WONG et al., 2008; WANG et al., 2009; ZHANG et al., 2010).

As alterações vasculares que ocorrem no início da RD não proliferativa, incluem dilatação dos vasos sanguíneos, obstrução capilar e degeneração, aumento de leucócitos e da permeabilidade associada à ruptura da barreira hemato-retiniana, perda de pericitos e formação de microaneurismas. O estágio avançado da RD proliferativa é caracterizada por neovascularização (KUSARI et al., 2010).

O único objetivo da circulação retiniana é apoiar as demandas metabólicas dos neurônios da retina e das células da glia, essas células também podem ser danificadas pelo estado do diabetes. (XIN et al., 2012). As células ganglionares da retina assumem um papel crítico de transmissão dos sinais visuais para o córtex cerebral antes do processamento de sinais. Assim, disfunção nas células gliais, neuronais e principalmente nas células ganglionares podem ocorrer concomitantemente com anormalidades no fluxo de sangue e, muitas vezes antes do aparecimento do dano microvascular evidente (ANTONETTI et al., 2006). Anormalidades da atividade eletrofisiológica da retina também podem ser detectadas antes do aparecimento clínico das lesões vasculares (BLOODWORTH, 1962; WOLTER; 1961).

Os três principais fatores de risco para a RD são o diabetes, a hiperglicemia e a hipertensão (CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010; GROSSO et al., 2011). O índice

de massa corporal e a dislipidemia, possivelmente também são fatores, porém, as associações não têm sido tão consistentes (BENAROUS et al., 2011; DIRANI et al., 2011). Fatores genéticos também parecem estar envolvidos com essa doença, no entanto, genes específicos não têm sido claramente identificados, apesar de grandes estudos (ABHARY et al., 2009; SOBRIN et al., 2011).

Em relação à patogênese da RD, as alterações que contribuem para o estresse oxidativo e a baixa regulação de enzimas antioxidantes, desempenham um importante papel (MADSEN-BOUTERSEN; KOWLURU 2008; JARRET et al., 2008). O estresse oxidativo, é considerado um dos principais fatores envolvidos na patogênese da RD, e em outros desequilíbrios bioquímicos, como por exemplo, aumento do poli-ol, da hexosamina da proteína quinase C e das AGEs (produtos finais de glicação avançada), e estes desequilíbrios levam a alterações estruturais e funcionais, tais como perda acelerada de células capilares na microvasculatura retiniana, aumento na permeabilidade vascular e aumento na formação do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (KOWLURU; CHAN, 2007; KAUR., 2008).

O VEGF é um fator angiogênico induzido por hipóxia (SHWEIKE et al., 1992) e um grande fator de permeabilidade vascular (SENGER et al., 1983) que surgiu como um mediador chave na permeabilidade da barreira hemato-retiniana na RD e em outras doenças isquêmicas (COSTA et al., 2007; ISHIDA et al., 2003).

A RD também compartilha similaridades com doenças inflamatórias crônicas devido ao aumento da permeabilidade vascular, edema, infiltração de células inflamatórias, destruição de tecidos, neovascularização, e a expressão de citocinas pró-inflamatória e quimiocinas na retina. O aumento da expressão de fatores vasoativos e citocinas provavelmente desempenham um papel importante na estrutura e nas alterações funcionais da retina (KHAN; CHAKRABARTI, 2007; WIROSTKO; WONG; SIMO, 2008). No entanto, estudos em humanos não revelaram consistente associação entre a retinopatia e inflamação (LIM et al., 2010).

Em relação aos tratamentos disponíveis para a RD, no seu estágio mais avançado, a fotocoagulação a laser, a cirurgia de vitrectomia, as injeções intra-oculares de esteróides e anti-VEGF, apresentaram bons resultados, porém, não são úteis no início do tratamento e não evitam o risco de cegueira (CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010). O tratamento com laser é propriamente destrutivo, com efeitos colaterais inevitáveis, e também não é eficaz em reverter a perda da visão, da mesma forma, a terapia anti-VEGF apresenta risco sistêmico (TRUONG; WONG; KHACHIGIAN, 2011). Portanto, novas estratégias de tratamento preventivo ou que possam proporcionar intervenções nos estágios iniciais do diabetes atrasando ou impedindo sua progressão são necessários (ROBINSON et al., 2012).

## 4 | MELATONINA

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio sintetizado principalmente pela glândula pineal, e também por outras fontes tais como: retina, células imunocompetentes, trato gastrointestinal, fígado, testículos, ovários (HARDELAND et al., 2011). Essas fontes extrapineal contribuiriam pouco para a concentração plasmática da melatonina, contudo, teriam importância considerável para ação parácrina e/ou autócrina desse hormônio (PONTES et al., 2006). Ela é um dos mais poderosos antioxidantes naturais (REITER et al., 1999) que evita danos oxidativos em macromoléculas, como lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos (BAYDAS et al., 2004; REITER et al., 2001). Sua principal função biológica inclui a regulação do ritmo circadiano (fase de dormir e acordar), a melhoria da qualidade do sono (LI; ZHANG; TANG, 2013), a reprodução em espécies sazonais e não sazonais (BERGER, 2008) e a função da retina (BRZEZINSKI, 1997). Estudos também demonstraram que ela apresenta atividade anti-inflamatória, antiapoptótica e antioxidante (LI; ZHANG; TANG, 2013).

Sua ação é ativada através da ligação retino-hipotalâmico, e, a partir da retina, faz com que os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) recebam informações sobre a iluminação ambiental (REITER, 1981). As mensagens que partem do NSQ são transmitidas para neurônios do segmento cervical da medula, e, em seguida, são enviadas para os gânglios simpáticos cervicais superiores, e destes para a glândula pineal (HIRIART, 2012). O tecido da glândula pineal é altamente vascularizado e constituído de células conhecidas como pinealócitos que produzem melatonina e peptídeos como a vasopressina, e células da neuroglia, astrócitos do tecido nervoso (REITER, 1981).

A melatonina não é armazenada no local de síntese e, por conseguinte, é segregada diretamente para o líquido cefalorraquidiano e circulação vascular (REITER; TAN; FUENTES-BROTO, 2010).

O pico da secreção de melatonina é alcançada na primeira metade da noite, decaindo gradualmente (HIRIART, 2012). Em virtude das estações do ano, conforme os dias vão ficando mais curtos, a exposição dos animais à melatonina aumenta, informando ao organismo a duração da noite, e conseqüentemente, o período do ano correspondente (HARDELAND et al., 2011).

Existem três principais vias de degradação deste hormônio, sendo a hepática considerada a via clássica, onde a enzima CYP P450 do fígado metaboliza a melatonina em 6-hidroximelatonina, que em seguida é conjugada com sulfato ou glucoronida, sendo então secretada na urina (SLOMINSKI et al., 2012). Quando a melatonina reage com o peroxinitrito, forma o metabólito 6-hidroximelatonina que manifesta uma atividade antioxidante maior em determinados modelos in vitro (REITER; TAN; BURKHARDT, 2002).

Por ser uma molécula anfipática, a melatonina pode atravessar passivamente a membrana celular e, dessa forma, pode regular diretamente reações/funções no interior

das células, independentemente da interação com o receptor (DUBOCOVICH, 1997). Por outro lado, diversas ações da melatonina são mediadas por receptores de membrana em vários tecidos, como o receptor MT1 e o MT2, que permitem transmitir ritmicidade a estruturas que estão do lado de fora da barreira hematoencefálica (DIBNER; SCHIBLER; ALBRECHT, 2010). Há ainda outro tipo de receptor, o MT3, que apresenta classificação controversa, podendo ser considerado também como enzima, a quinona redutase II, que regula a adesão dos leucócitos no endotélio vascular (VINCENT et al., 2010).

A expressão do receptor MT1 ocorre principalmente no sistema nervoso central (SNC), em órgãos reprodutores, rim, fígado, vasos e pele (PANDI-PERUMAL et al., 2008). Já o MT2 é expresso de forma mais restrita, sendo encontrada principalmente no cérebro e retina, embora sua presença também tenha sido detectada no pulmão, células do sistema imunológico, duodeno e adipócitos (PANDI-PERUMAL et al., 2008). Esses receptores têm afinidades diferentes para a melatonina, sendo cerca de três vezes maior para o MT1 em relação ao MT2 (WITT-ENDERBY et al., 2003). Além disso, os receptores podem atuar como monômeros ou dímeros, sendo que a presença de heterodímeros MT1/MT2 e o homodímero MT1 são mais prevalentes em relação ao homodímero MT2 (ZLOTOS et al., 2013).

Foi descrito que, na retina os receptores MT1 e MT2 formam heterodímeros e que a ausência de um dos receptores inviabiliza o efeito da melatonina neste tecido (BABA et al., 2013).

Alguns dos efeitos importantes da melatonina são: atuar como transdutor neuroendócrino, integrando os sinais neurais da retina, que depende da duração e intensidade da iluminação ambiental, liberando sinais na corrente sanguínea sincronizando os ritmos circadianos (CHAHBOUNI et al., 2010). Além do controle do ciclo circadiano, ela vem sendo atrelada com diversas funções específicas, estando relacionada ao envelhecimento, a obesidade, a sensibilidade à insulina, a maturação sexual, as ações antidepressivas, ao controle das secreções de hormônios (do crescimento, hormônios adrenais e tireoideanos), e como agente antioxidante, substância oncoestática, substância cardioprotetora, mediador inflamatório e substância osteogênica (PANDI-PERUMAL et al., 2006).

## 5 | MELATONINA E DIABETES

A avaliação das relações entre diabetes, metabolismo da glicose, e os efeitos da melatonina é um tema de grande interesse (DERLACZ et al., 2005). Foi sugerido que tratamentos com antioxidantes podem ser uma importante opção terapêutica na prevenção das complicações vasculares causadas pelo diabetes (BONJUGA et al., 2004). A proteção antioxidante da melatonina já foi demonstrada tanto *in vivo* como *in vitro* ao nível de membrana celular, mitocôndrias e núcleo (REITER, 2000). Além de suas ações como

um eliminador de radicais livres, ela também estimula enzimas antioxidantes, como por exemplo a superóxido dismutase a glutathione peroxidase e a glutathione reductase, o que promove ainda mais a sua capacidade de reduzir a toxicidade dos radicais livres e dos seus reagentes associados (REITER et al., 2000; RODRIGUEZ et al., 2004). Pesquisas mostraram que melatonina poderia restaurar o status antioxidante prejudicado em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (ANWAR; MEKI, 2003). Da mesma forma, sua administração a longo prazo reduziu a hiperlipidemia e a hiperinsulinemia e restaurou a relação dos ácidos graxos poliinsaturados no soro e tecidos de ratos diabéticos (NISHIDA, 2005).

Estas ações combinadas da melatonina, juntamente com sua baixa toxicidade e sua capacidade de penetrar todas as membranas morfofisiológicas, a torna um benéfico antioxidante em todo organismo (TOPAL et al., 2005; LEE et al., 2005)

## 6 | MELATONINA E RETINA

Embora a melatonina seja mais amplamente conhecida como um produto da glândula pineal, sua síntese também ocorre em local extra-pineal, em vertebrados e em plantas (SIU et al., 2006). No olho, a melatonina sintetizada modula o segmento externo do fotorreceptor (GRACE; CHIBA; MENAKER, 1999) e a sensibilidade à luz (DJAMGOZ et al., 1997).

Os olhos, como outras estruturas, estão sujeitas a estresse oxidativo, persistente na forma de espécies reativas ao oxigênio (ROS) ou, ao nitrogênio (RNS), mediante a oxidação de moléculas essenciais, e esses agentes contribuem para uma variedade de doenças de estruturas oculares, entre elas, a retinopatia da prematuridade, a retinite pigmentosa, a catarata, o glaucoma entre outras (SIU et al., 2006).

A retina responde ao meio hiperglicêmico hipóxico por meio de várias alterações bioquímicas. A produção desregulada de VEGF pela mesma é uma das respostas mais devastadoras para o estresse oxidativo (MADSEN-BOUTERSE; KOWLURU, 2008). Estudos mostram que na retina hipóxica, a qual é uma condição patológica na retinopatia diabética, apresentava conteúdo de melatonina mais baixo, e que a suplementação da dieta com melatonina inibe a produção de VEGF na retina (KAUR et al., 2007).

Outras pesquisas também mostraram que a melatonina também é capaz de modificar a peroxidação lipídica das células da retina de ratos sob alto teor de glicose (BAYDAS et al., 2004). Além disso, ela preserva os níveis de glutathione no citoplasma e nas mitocôndrias, eliminando os danos oxidativos nesses locais (LEON et al., 2005).

Essas ações desse hormônio ajudam a proteger as estruturas oculares do abuso dos radicais livres, eliminando esses radicais, preservando a regulação das atividades das enzimas antioxidantes e aumentando a atividade de transferência de elétrons da mitocôndria, evitando assim, a geração de radicais livres (SIU et al., 2006).

## 7 | CITOCINAS INFLAMATÓRIAS ENVOLVIDAS NA RETINOPATIA DIABÉTICA

A patogênese do diabetes mellitus é vista como um processo multifatorial (CHERNYKH et al., 2014). Essa patogenicidade ocasiona distúrbios metabólicos vasculares locais e sistêmicos as quais levam ao aparecimento de lesões na visão (CHERNYKH et al., 2014).

A literatura mostra que pacientes com RD apresentaram ativação de reações inflamatórias, violação do estado funcional do sistema imune e também desequilíbrio nos processos de intercelulares indutores de citocinas, matriz de metaloproteinase, fatores de crescimento e outros elementos (KHODJAEV et al., 2011). Identificar essas desordens indica sua absoluta importância na patogênese da RD (KHODJAEV et al., 2011).

A inflamação crônica é caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, edema, infiltração celular, liberação de citocinas, destruição tissular, neovascularização e tentativa de reparo (SERRARBASSA; DIAS; VIEIRA, 2008). A retinopatia diabética exhibe a maioria destas alterações. A microglia está intimamente associada com neurônios que exprimem moléculas que regulam negativamente a ativação microglial através de seus respectivos receptores. Logo, uma alteração dessa regulação durante o estresse poderia ativar a microglia para produzir citocinas inflamatórias (SCHRODER; PALINSKI; SCHMID-SCHONBEIN, 1991). A microglia ativada produz substâncias que induzem a adesão de moléculas, as quais podem promover o acúmulo de neutrófilos no endotélio induzindo o extravasamento de macrófagos (CAICEDO et al., 2005).

Os processos fisiológicos de reparo que auxiliam as células retinianas a sobreviverem ao estresse incluem a liberação aumentada de diversos fatores de crescimento e citocinas, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IGF-1, interleucina-1 e fator de necrose tumoral (TNF) (SERRARBASSA; DIAS; VIEIRA, 2008). Estas proteínas que têm sido implicadas no desenvolvimento da RD, também provêm funções neurotróficas para apoiar a sobrevivência das células da retina (GARIANO; GARDNER, 2005). O aumento da liberação de citocinas pode servir como uma função adaptativa para manter a função neuronal mas, ao mesmo tempo se a liberação for exagerada, causa dano vascular progressivo resultando em edema macular e neovascularização (GARIANO; GARDNER, 2005). Assim, este ciclo vicioso perpetua tanto o dano vascular como o neural e culmina nas características clínicas da RD (ANTONETTI et al., 2006).

## 8 | CONCLUSÃO

Diante do exposto, concluímos assim, que a melatonina pode ser um importante fator coadjuvante no tratamento da retinopatia diabética devido a sua propriedade antioxidante e moduladora de processos inflamatórios, amenizando as alterações decorrentes desta patologia.

## REFERÊNCIAS

- ABHARY, S.; HEWITT, A. W.; BURDON, K. P.; CRAIG, J. E. A systematic metaanalysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. **Diabetes**, n. 58, p. 2137-2147, 2009.
- ALZAID, A. A. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 33, n. 2, p. 87-99, 1996.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes—2014. **Diabetes Care**. v. 37, n.1, p.14-80, 2014.
- ANTONETTI, D. A.; BARBER, A. J.; BRONSON, S. K.; FREEMAN, W. M.; GARDNER, T. W.; JEFFERSON, L. S.; KESTER, M.; KIMBALL, S. R.; KRADY, J. K.; LANOUE, K. F.; NORBURY, C. C.; QUINN, P. G.; SANDIRASEGARANE, L.; SIMPSON, I. A. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. **Diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2401-2411, 2006.
- ANWAR, M. M.; MEKI, A. R. M. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. **Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol**, v. 135, p. 539–547, 2003.
- BABA, K.; BENLEULMI-CHAACHOUA, A.; JOURNÉ, A. S.; KAMAL, M.; GUILLAUME, J. L.; DUSSAUD, S.; GBAHOU, F.; YETTOU, K.; LIU, C.; CONTRERAS-ALCANTARA, S.; JOCKERS, R.; TOSINI, G. Heteromeric MT1/MT2 melatonin receptors modulate photoreceptor function. **Sci. Signal**, v. 6, n. 296, p. 89, 2013.
- BAGI, Z.; FEHER, A.; BELEZNAI, T. Preserved coronary arteriolar dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus: implications for reactive oxygen species. **Pharmacol Report**. v. 38, n. 61, p. 99-104, 2009.
- BAILEY, C. J. Potential new treatments for type 2 diabetes. **Trends. Pharmacol. Science**. v. 21, p. 259 – 265, 2000.
- BAYDAS, G.; TUZCU, M.; YASAR, A.; BAYDAS, B. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin. **Acta. Diabetol**, v. 41, p. 123–128, 2004.
- BELLAMY L.; CASAS J. P.; HINGORANI A. D.; WILLIAMS D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**; v.373, p.1773–1779, 2009.
- BERGER, J. A. A two-clock model of circadian timing in the immune system of mammals. **Pathol. Biol**, v. 56, p. 286-291, 2008.
- BENAROUS, R., SASONGKO, M. B., QURESHI, S., FENWICK, E., DIRANI, M., WONG, T. Y.; LAMOUREUX, E. L. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 52, p. 7464-7469, 2011.
- BLOODWORTH, J. M. JR. Diabetic retinopathy. **Diabetes**. v.11, p.1–22, 1962.
- BOSCO, A.; LERÁRIO, A. C.; SORIANO, D.; SANTOS, R. F.; MASSOTE, P.; GALVÃO, D.; FRANCO, A. C. H. M.; PURISCH, S.; FERREIRA A. R. Retinopatia Diabética. **Bras. Endocrinol. Metab**, v. 49, n. 2, p. 217-227, 2005.
- BRZEZINSKI, A. Melatonin in humans. **N. Engl. J. Med**, v. 336, p. 186–195, 1997.
- BOJUNGA J.; DRESAR-MAYER B.; USADEL K, H.;KUSTERER K.; ZEUZEMA S. Antioxidative treatment reverses imbalances of nitric oxide synthase isoform expression and attenuates tissue-cGMP activation in diabetic rats. v. 316, n. 3, p. 771-780, 2004.
- BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H.; KJOS, S. L.; WATANABE, R. M. What is gestational diabetes? **Diabetes**

Care, v. 30, n. 2, p.105-111, 2007.

CAICEDO, A.; ESPINOSA-HEIDMANN, D. G.; PIÑA, Y.; HERNANDEZ, E. P.; COUSINS, S. W. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroidal neovascularization. **Exp Eye Res**, v. 81, n.1, p. 38-47, 2005.

CHAHBOUNI M.; ESCAMES G.; VENEGAS C.; SEVILLA B.; GARCIA J. A.; LOPEZ L. C.; MUNÓZ-HOYOS A.; MOLINA-CARBALLO A.; ACUNÁ-CASTROVIEJO D. Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Pineal Research**, v. 48, p.282-289, 2010.

CHEUNG, N., MITCHELL, P. WONG, T. Y. Diabetic retinopathy. **Lancet**, n. 376, p. 124-136, 2010.

CHERNYKH, V.; SMIRNOV, E.; VARVARINSKY, Y.; CHERNYKH, D.; OBUKHOVA, O.; TRUNOV, A. IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A and vascular endothelial growth factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy *Advances in Bioscience and Biotechnology*, v. 5, p. 184-187, 2014.

CHOBY B. Diabetes Update: Prevention and Management of Diabetes Complications. **FP Essentials**, v.456, p.36–40, 2017.

CHO N. H; SHAW J. E; KARURANGA S; HUANG Y; FERNANDES J. D. D; OHLROGGE AW, MALANDA B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**,v.138, p.271–281, 2018.

COSTA, R. A.; JORGE, R.; CALUCCI, D.; MELO, L. A. JR.; CARDILLO, J. A.; SCOTT, I. U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. **Retina**, v. 27, n. 2, p. 141–149, 2007.

DJAMGOZ, M. B.; HANKINS, M. W.; HIRANO, J.; ARCHER, S. N. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. **Vision. Res**, v. 37, p. 3509–3529, 1997.

DANAEI, G.; FINUCANE, M. M.; LU, Y.; SINGH, G. M.; COWAN, M. J.; PACIOREK, C. J.; LIN, J. K.; FARZADFAR, F.; KHANG, Y. H.; STEVENS, G. A.; RAO, M.; ALI, M. K.; RILEY, I. M.; ROBINSON, C. A.; EZZATI, M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **The lancet**, v. 378, p. 31-40, 2011.

DAS. A.V.; PADAYUTTI, P. S.; PAULOSE, C. S. Effect of leaf extract of *Aegle marmelose* (L) Corra ex Roxb. On histological and ultrastructural changes in tissues of streptozotocin induced diabetic rats. **Indian J Exp Biol**, v.14, p. 341-344, 1996.

DERLACZ, R. A.; POPLAWSKI, P.; NAPIERALA, M.; JAGIELSKI, A. K.; BRYLA, J. Melatonin-induced modulation of glucose metabolism in primary cultures of rabbit kidney-cortex tubules. **J. Pineal. Res**, v. 38, p. 164–169, 2005.

DIRANI, M.; XIE, J.; FENWICK, E.; BENAROUS, R.; REES, G.; WONG, T. Y.; LAMOUREUX, E. L. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 52, p. 4416-4421, 2011.

DIBNER, C.; SCHIBLER, U.; ALBRECHT, U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. **Ann. Rev. Physiol**, v. 72, p. 517-549, 2010.

DUBOCOVICH, M. L.; MASANA, M. I.; IACOB, S.; SAURI, D. M. Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel 1a and Mel 1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, v. 355, n. 3, p. 365-375, 1997.

GARIANO, R. F.; GARDNER, T. W. Retinal angiogenesis in development and disease. **Nature**, v. 438, n. 7070, p. 960-966, 2005.

GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L.; BENJAMIN, E. J.; BERRY, J. D.; BLAHA, M. J.; DAI, S.; FORD, E. S.; FOX, C. S.; FRANCO, S.; FULLERTON, H. J.; GILLESPIE, C.; HAILPERN, S. M.; HEIT, J. A.; HOWARD, V. J.; HUFFMAN, M. D.; JUDD, S. E.; KISSELA, B. M.; KITTNER, S. J.; LACKLAND, D. T.; LICHTMAN, J. H.; LISABETH, L. D.; MACKEY, R. H.; MAGID, D. J.; MARCUS, G. M.; MARRELI, A.; MATCHAR, D. B.; MCGUIRE, D. K.; MOHLER, E. R.; MOY, C. S.; MUSSOLINO, M. E.; NEUMAR, R. W.; NICHOL, G.; PANDEY, D. K.; PAYNTER, N. P.; REEVES, M. J.; SORLIE, P. D.; STEIN, J.; TOWFIGH, A.; TURAN, T. N.; VIRANI, S. S.; WON, N. W.; WOOD, D.; TURNER, M. B. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart association. **Circulation**. v. 127, p. 143-152, 2013.

GRACE, M. S.; CHIBA, A.; MENAKER, M. Circadian control of photoreceptor outer segment membrane turnover in mice genetically incapable of melatonin synthesis. **Vis. Neurosci**, v. 16, p. 909–918, 1999.

GROSSO, A.; CHEUNG, N.; VEGLIO, F.; WONG, T. Y. Similarities and differences in early retinal phenotypes in hypertension and diabetes. **J. Hypertens**, n. 29, p. 1667-1675, 2011.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Mellito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 46, n. 1, p. 16 – 26, 2002.

HARDELAND, R.; CARDINALI, D. P.; SRINIVASAN, V.; SPENCE, D. W.; BROWN, G. M.; PANDI-PERUMAL, S. R. Melatonin –A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. **Prog. in neurobiol**, v. 93, n. 3, p. 350-384, 2011.

HIRIART, B. M.; et al. hormona de la oscuridad. **Rev. Lat. amer patol**, v. 59, n. 4, p. 222-232, 2012.

ISHIDA S, USUI T, YAMASHIRO K, KAJI, Y.; ABMED, E.; CARRASQUILLO, K. G.; AMANO, S.; HIDA, T.; OGUCHI, Y.; ADAMIS, A. P. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 44, n. 5, p. 2155–2162, 2003.

JARRETT, S. G.; LIN, H.; GODLEY, B. F.; BOULTON, M. E. “Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration,” **Prog. Retin. Eye. Res**, v. 27, n. 6, p. 596–607, 2008.

KAHN, C. R. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. **Diabetes**, v. 43, p.1066 – 1084, 1994.

KAUR, C.; SIVAKUMAR, V.; YONG, Z.; LU, J.; FOULDS, W. S.; LING, E. A. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. **J. Pathol**, v. 212, p. 429–439, 2007.

KAUR, C.; FOULDS, W. S.; LING, E. A. “Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management,” **Prog. Ret. Eye Res**, v. 27, n. 6, p. 622–647, 2008.

KHAN, Z. A.; CHAKRABARTI, S. Cellular signaling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy. **Exp. Diabetes Res**, v. 2007, p. 31867, 2007.

KHODJAEV, N. S.; CHERNYKH, V. V.; ROMENSKAYA, I.V.; KUNTYSHEVA, K.E.; TRUNOV, A. N. (2011) Effect of la-ser coagulation retina on clinical-laboratory parameters in patients diabetic macular edema. Bulletin of the Novosi-birsk State University, 9, p. 48-53.

KOWLURU, R. A.; CHAN, P. S.; “Oxidative stress and diabetic retinopathy,” **Expert. Diabetes**, v. 2007, p. 12, 2007.

KOWLURU, R. A.; TANG, J.; TIMOTHY S. KERN, T. S. Abnormalities of Retinal Metabolism in Diabetes

and Experimental Galactosemia VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. **Diabetes**, v. 50, n. 8, p. 1938-1942, 2001.

KUSARI, J.; ZHOU, S. X.; PADILLO, E.; CLARKE, K. G.; GIL, D. W. Inhibition of Vitreoretinal VEGF Elevation and Blood– Retinal Barrier Breakdown in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Brimonidine. **Invest. Ophthalmol Visual. Science**, v. 51, n. 2, 2010.

LEE, E. J.; LEE, M. Y.; CHEN, H. Y.; HSU, Y. S.; WU, T. S.; CHEN, S. T.; CHANG, G. L. Melatonin attenuates gray and white matter damage in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. **J. Pineal. Res**, v.38, p. 42–52, 2005

LEON, J.; ACUNA-CASTROVIEJO, D.; ESCAMES, G.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. **J. Pineal. Res**, v. 38, p. 1–9, 2005.

LI, X.; ZHANG, M.; TANG, W. Effects of Melatonin on Streptozotocin-Induced Retina Neuronal Apoptosis in High Blood Glucose Rat. **Neurochem. Res**, v. 38, p. 669–676, 2013.

LIM, L. S.; TAI, E. S.; MITCHELL, P.; WANG, J. J.; TAY, W. T.; LAMOUREUX, E.; WONG, T. Y. C-reactiveprotein, body mass index, and diabetic retinopathy. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 51, p. 4458-4463, 2010.

LUO, M.; MEI-LING, A. Joiner stress response signaling pathways may lead to mitochondrial biogenesis. **Diabetes**, v. 63, p.1831–1832, 2014.

MADSEN-BOUTERSE, S. A.; KOWLURU, R. A. “Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives,” **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 9, n. 4, p. 315–327, 2008.

MANDRUP-POULSEN, P. Interleukin-1 Antagonism: A Sturdy Companion for Immune Tolerance Induction in Type 1 Diabetes? **Diabetes**, v. 63, p.1833–1835, 2014.

MARTINEZ-RIQUELME, A. E.; ALLISON, S. P. Insulin revisited. **Clinical. Nutrition**, v. 22, p. 7 -15, 2003.

MOLLER, D. E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. **Nature**, v. 414, p. 821 – 827, 2001.

MOURA, I. P.; GOMES, R. J.; LEME, J. A.; VOLTARELLI, F. A.; RIBEIRO, C.; MOURA, R. F.; ARAÚJO, M. B.; LUCIANO, E.; MELLO, M. R. Insulina pancreática de ratos diabéticos tipo 1 submetidos a um protocolo de treinamento físico individualizado. **Motricidade**, v. 8, n. 1, p. 23-32, 2012.

NISHIDA, S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 27, p. 131–136, 2005.

OZAWA, Y.; KURIHARA, T.; SASAKI, M.; BAN, N.; YUKI, K.; KUBOTA, S.; TSUBOTA, K. Neural Degeneration in the Retina of the Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Model Experimental. **Diab. Res**, v. 2011, p. 1-7.

PANCER J.; WU N, MAHMOUD I.; DASGUPTA K. Pharmacological Intervention for Diabetes After Pregnancy Prevention in Women with Prior Gestational Diabetes: A Scoping Review, **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 107998, 2020. doi:10.1016/j.diabres.2020.107998

PANDI-PERUMAL, S. R.; TRAKHT, I.; SRINIVASAN, V.; SPENCE, D. W.; MAESTRONI, G. J.; ZISAPEL, N.; CARDINALI, D. P. Physiological effects of 82 melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. **Prog. Neurobiol**, v. 85, p. 335-353, 2008.

PANDI-PERUMAL, S. R.; SRINIVASAN, V.; MAESTRONI, G. J.; CARDINALI, D. P.; POEGGELER, B.;

HARDELAND, R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? **FEBS. J.** v. 273, n. 13, p. 2813-2838, 2006.

PINHEIRO, L. S.; MELO, A. D.; ANDREAZZI, A. E.; CAIRES JÚNIOR, L. C.; COSTA, M. B.; GARCIA, R. M. G.; Protocol of insulin therapy for streptozotocin-diabetic rats based on a study of food ingestion and glycemic variation. **Scand. J. Lab. Anim. Sci.**, v. 38 n. 2, 2011.

PONTES, G. N.; Cardoso, E. C.; Carneiro-Sampaio, M. M.; Markus, R. P. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes)- melatonin human colostrums and colostrums phagocytes. **J. Pineal. Res.**, v. 41, n. 2, p. 136-141, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Farmacologia. 5ª ed. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, p. 904, 2004.

REITER, R. J. The mammalian pineal gland: structure and function. **Am. Journal Anat.**, v. 162, n. 4, p. 287-313, 1981.

REITER, R. J.; ACUNA-CASTROVIEJO, D.; TAN, D. X.; BURKHARDT, S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. **Ann. NY. Acad. Sci.**, v. 939, p. 200-215, 2001.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; CABRERA, J.; D'ARPA, D.; SAINZ, R. M.; MAYO, J. C.; RAMOS, S. The oxidant/antioxidant network role of melatonin. **Biol. Signals Recep.**, v. 8, p.56-63, 1999.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; OSUNA, C.; GITTO, E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: a review. **J. Biomed. Res.**, v. 7, p. 444-458, 2000.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; BURKHARDT, S. reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. **Mech. Ageing. dev.**, v. 123, n. 8, p. 1007-1019, 2002.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; FUENTES-BROTO, L. Melatonin: a multitasking molecule. **Prog. Brain. Res.**, v. 181, p. 127-151, 2010.

ROBINSON, R.; BARATHI, V. A.; CHAURASIA, S. S.; WONG, T. Y.; TIMOTHY, S. Kern Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals. **Disease Models & Mechanisms**, v. 5, p. 444-456, 2012.

RODRIGUEZ, C.; MAYO, J. C.; SAINZ, R. M.; ANTOLÍN, I.; HERRERA, F.; MARTÍN, V.; REITER, R. J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. **J. Pineal. Res.**, v. 36, p. 1-9, 2004.

SABETSKY, V.; EKBLOM, J. Insulin: A new era for an old hormone. **Pharmacol Research**, v. 61, p. 1-4, 2010.

SALTIEL, A. R.; KAHN, R. C. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, p. 799 - 812, 2001.

SALIDO, E. M.; BORDONE, M.; LAURENTIIS, A.; CHIANELLI, M.; SARMIENTO, M. I. K.; DORFMAN, D.; ROSENSTEIN, R. E. Therapeutic efficacy of melatonin in reducing retinal damage in an model of early type 2 diabetes in rats. **J. Pineal. Res.**, v. 54, p. 179-189, 2013.

SCHRODER, S.; PALINSKI, W.; SCHMID-SCHONBEIN, G. W. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. **Am. J. Pathol.**, v.139, n. 1, p. 81-100, 1991.

SENGER, D. R.; GALLI, S. J.; DVORAK, A. M.; PERRUZZI, C. A.; HARVEY, V. S.; DVORAK, H. F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. **Science**, v. 219, n. 4587, p. 983-985, 1983.

- SERRARBASSA, P. D.; DIAS, A. F. G.; VIEIRA, M. F. Novos conceitos em retinopatia diabética: dano neurológico versus dano vascular. **Arq. Bras .Oftalmol**, v. 71, n. 3, p. 459-63, 2008.
- SHWEIKI, D.; ITIN, A.; SOFFER, D.; KESHET, E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. **Nature**, v. 359, n. 6398, p. 843–845, 1992.
- SIU, A. W. MALDONADO, M.; SANCHEZ-HIDALGO, M.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. **J. Pineal. Res**, v. 40, p. 101–109, 2006.
- SILVA, M. H. M.; PACHECO, M. R.; GIRARDI, A. M.; BARALDI-ARTONI, S. M.; SANTOS, E.; BARREIRO, F. R. Avaliação morfológica dos hepatócitos de ratos diabéticos tratados com neem (azadirachta indica a. Juss) e estrepto-zotocina 6 ch. **Acta. Vet. Bras**, v. 5, n. 3, p. 270-277, 2011.
- SIMA, A. A. F.; SUGIMOTO, K. Experimental diabetic neuropathy: an update. **Diabetologia**, v. 42, p. 773-788, 1999.
- SLOMINSKI, R. M.; REITER, R. J.; SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH, N.; OSTROM, R. S.; SLOMINSKI, A. T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. **Mol. Cell. endocrinol**, v. 351, n. 2, p. 152-166, 2012.
- SOBRIN, L., GREEN, T., SIM, X., JENSEN, R. A., TAI, E. S., TAY, W. T., WANG, J. J., MITCHELL, P., SANDHOLM, N., LIU, Y.; HIETALA, K.; IVENGAR, S. K.; BROOKS, M.; BURACZYNSKA, M.; VAN ZUYDAM, N.; SMITH, A. V.; GUDNASON, V.; DONEY, A. S.; MORRIS, A. D.; LEESE, G. P.; PALMER, C. N.; SWAROOP, A.; TAYLOR, H. A. JR.; WILSON, G. P.; PENMAN, A.; CHEN, C. J.; GROOP, P. H.; SAW, S. M.; AUNG, T.; KLEIN, B. E.; ROTTER, J. I.; SISCOVICK, D. S.; COTCH, M. F.; KLEIN, R.; DALY, M. J.; WONG, T. Y. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Candidate gene Association Resource (CARE). **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 29, p. 7593-7602, 2011.
- TOPAL, T.; PZTAS, Y.; KORKMAZ, A.; SADIR, S.; OTER, S.; COSKUN, O.; BILGIC, H. Melatonin ameliorates bladder damage induced by cyclophosphamide in rats. **J. Pineal. Res**, v. 38, p. 272–276, 2005.
- TRUONG, A.; WONG, T. Y.; KHACHIGIAN, L. M. Emerging therapeutic approaches in the management of retinal angiogenesis and edema. **J. Mol. Med**, v. 89, p. 343-361, 2011.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet**. v. 352, p. 854–865, 1998.
- VICENT, L.; COHEN, W.; DELAGRANGE, P.; BOUTIN, J. A.; NOSJEAN, O. Molecular and cellular pharmacological properties of 5-methoxycarboniylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. **J. Pineal. Res**, v. 48, n. 3, p. 222-229, 2010.
- WANG, F. H., LIANG, Y. B., ZHANG, F., WANG, J. J., WEI, W. B., TAO, Q. S., SUN, L. P., FRIEDMAN, D. S., WANG, N. L. WONG, T. Y. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan eye study. **Ophthalmol**, v. 116, n. 3, p. 461-467, 2009.
- WIROSTKO, B.; WONG, T. Y.; SIMO, R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. **Prog. Retin. Eye. Res**, v. 27, p. 608-621, 2008.
- WITT-ENDERBY, P. A.; BENNETT, J.; JARZYNSKA, M. J.; FIRESTINE, S.; MELAN, M. A. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. **Life. Sci**, v. 72, p. 2183-2198, 2003.
- WONG, T. Y., CHEUNG, N., TAY, W. T., WANG, J. J., AUNG, T., SAW, S. M., LIM, S. C., TAI, E. S. AND MITCHELL, P. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. **Ophthalmology**, v. 115, p. 1869-1875, 2008.
- WOLTER, J. R. Diabetic retinopathy. **Am. J. Ophthalmol**. v. 51, p. 1123– 1141, 1961.

YAMAZAKI, R. K. Redução da glicemia em ratos diabéticos tratados com sais de vanádio peroxidados identificação de proteínas intracelulares envolvidas no mecanismo de ação em músculo sóleo. 2004. 51 f. Dissertação (mestrado em biologia celular e molecular) -Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

XIN, H.; ZHOU, F.; LIU, T.; LI, G. Y.; LIU, J.; GAO, Z. Z.; BAI, G. Y.; LU, H.; XIN, Z. C. Icariin Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetic Retinopathy in Vitro and in Vivo. **Int. J. Mol. Sci**, v. 13, p. 866-878, 2012.

ZAGON, I. S.; SASSANI, J. W.; MCLAUGHLIN, P. J. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats. **Diabetes**. v. 55, p. 1141-1147, 2006.

ZHANG, X.; SAADDINE, J. B.; CHOU, C. F.; COTCH, M. F.; CHENG, Y. J.; GEISS, L. S.; GREGG, E. W.; ALBRIGHT, A. L.; KLEIN, B. E.; KLEIN, R. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. **JAMA**, v. 304, p. 649-656, 2010.

ZHU Y, ZHANG C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. **Current Diabetes Reports**, v.16, n.1, p.7, 2016.

ZLOTOS, D. P.; JOCKERS, R.; CECON, E.; RIVARA.; WITT ENDERBY, P. A. MT(1) and MT(2) Melatonin receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potencial. *J. Med. Chem*, in press, 2013.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acesso Venoso 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57  
Aderência Celular 66  
Alimentos 86, 102, 143, 144, 147, 148, 149, 151, 154, 156, 198  
Ansiedade 20, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 85, 88, 101, 103, 124, 129, 133, 135  
Auriculoterapia 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136  
Autismo 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96

### B

Bolsa Borráez 39  
Bolsa De Bogotá 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46

### C

Câncer 54, 58, 60, 61, 63, 109, 125, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 196  
Câncer Gástrico 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 196  
Cannabis Sativa 1, 2, 4  
Células-Tronco 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79  
Comunicação 12, 15, 16, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 82, 84, 86, 90, 91, 92, 98

### D

Doença De Parkinson 18, 19  
Doença Do Refluxo Gastroesofágico 152, 153, 154, 155, 161, 162, 163, 164  
DRGE 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 164

### E

Educação Inclusiva 177, 178, 181, 183, 185  
Educador Físico 24, 25, 26, 28, 29  
Efeitos Anticonvulsivantes 1  
Enfermagem 1, 9, 13, 16, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 57, 97, 98, 99, 101, 103, 104, 123, 125, 132, 136, 142, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 188  
Enxertia 66, 71, 74, 75, 76  
Epilepsia 1, 2, 3, 4, 6, 7  
Equipe Multiprofissional 10, 93, 97, 98, 168  
Estratégia De Saúde Da Família 15, 123  
Estresse Oxidativo 89, 106, 111, 114, 151

Evolução 20, 107, 137, 138, 139, 140, 141, 179, 192, 193, 196

## F

Fatores De Risco 27, 54, 83, 101, 110, 142, 143, 145, 146, 147, 180, 192, 195, 198

Fisioterapia 18, 19, 20, 21, 22, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104

Formação Em Saúde 10, 11, 15

Fração Vascular Estromal 65, 67, 71, 72

## H

Helicobacter Pylori 146, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 196

Hepatite C 137

## I

Idoso 24, 25, 28, 30, 31, 57

Inclusão 3, 6, 12, 21, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 47, 49, 58, 60, 66, 73, 91, 144, 166, 168, 169, 177, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 191

Instituições De Longa Permanência 24, 28, 29, 31

Interdisciplinaridade 10, 11, 14, 15, 16

Interleucinas 106

Interprofissionalidade 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16

## M

Meditação 58, 59, 60, 61, 63, 64

Mindfulness 58, 59, 60, 61, 64

## P

Prática Esportiva 97, 98, 104

Prevenção 21, 25, 30, 40, 41, 42, 89, 93, 100, 101, 103, 106, 109, 113, 126, 143, 144, 146, 150, 167, 172, 174, 180, 192

Psicologia 30, 177, 184, 186

Punção Venosa 47, 48, 51, 52

## R

Reabilitação 18, 19, 20, 21, 22, 23, 41, 90, 98, 99, 100

Retinopatia Diabética 105, 106, 109, 110, 114, 115, 116, 121

## T

Tabagismo 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 143, 146, 192, 193

Tecido Adiposo 66, 67, 71, 72, 75, 109

Terapia Celular 66, 67, 70

Traumatismo Da Medula Espinhal 97

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**