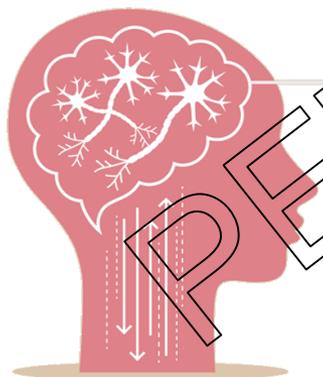




Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Educação Tutorial (Pet-farmácia)  
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



# ZIKA VÍRUS: POSSÍVEL ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O GLIOBLASTOMA



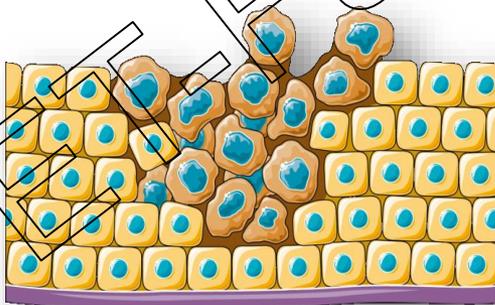
Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda

João Pessoa  
2019



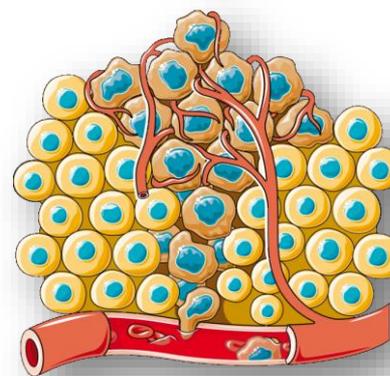
**Neoplasia → proliferação anormal, autônoma e descontrolada de um determinado tecido do corpo**

**Benigna**



Smartsevier.com

**Maligna**



Smartsevier.com



**Nomenclatura**

**Benigna**

**Maligna**

**OMA  
mesenquimais** →

**células**

**Adenomas  
glandulares** →

**células**

**Carcinoma  
epiteliais** →

**células**

**Adenomas  
mesenquimais** →

**células**



## Neoplasias do SNC

### Localização

- Encéfalo
- Medula espinhal
- Nervos periféricos
- Meninges

### Origem celular

- SNC maduro ( neurônios, células da glia e do parênquima pineal
- Células neuroepiteliais embrionárias
- Células linfoides; germinativas; meninges e outras

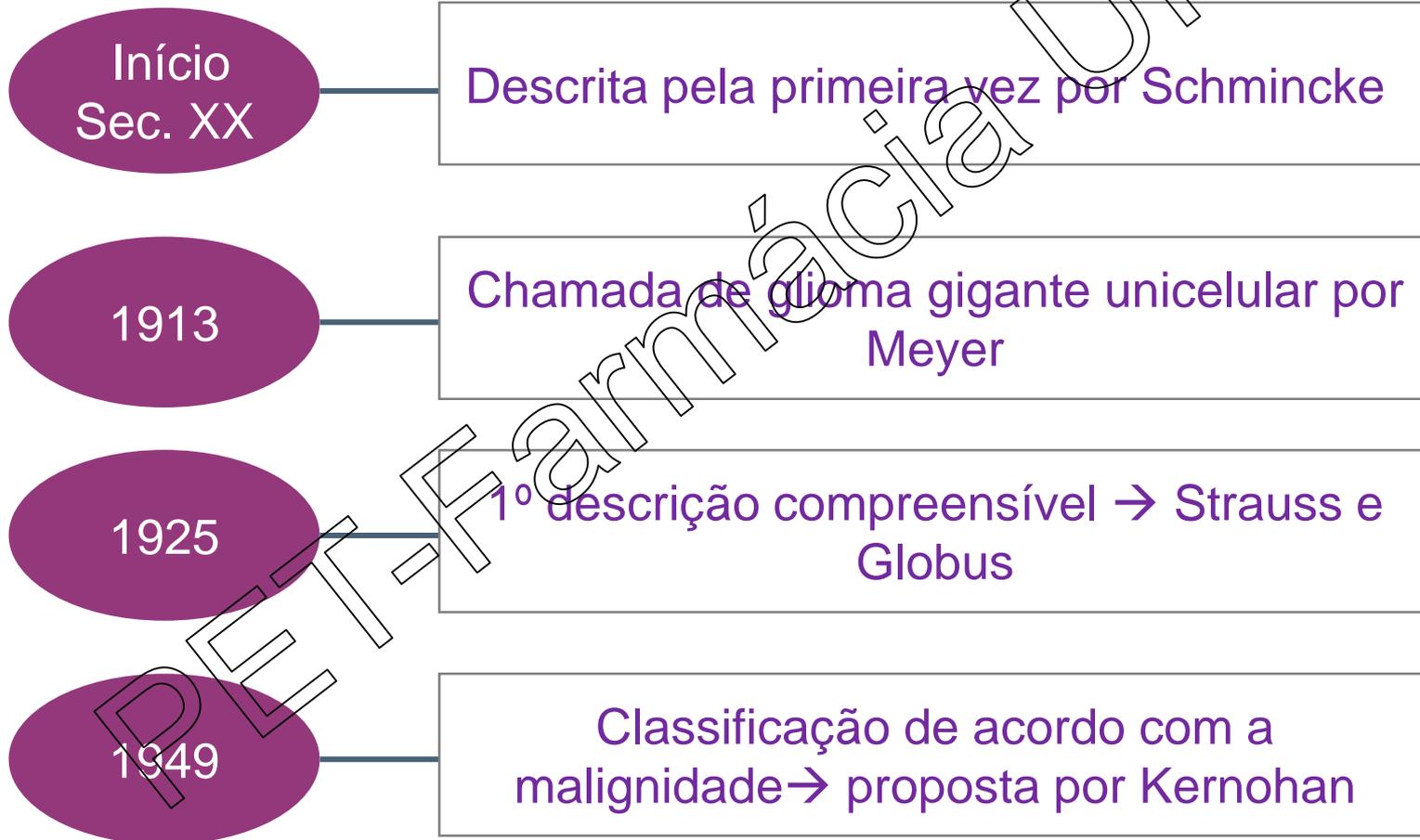


## Neoplasias do SNC

**Gliomas** → neoplasias que derivam do crescimento das células da glia → incluem astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas

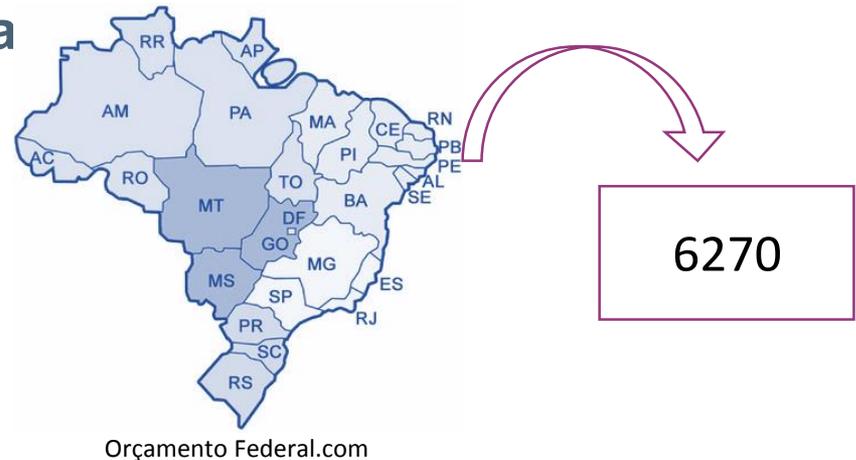
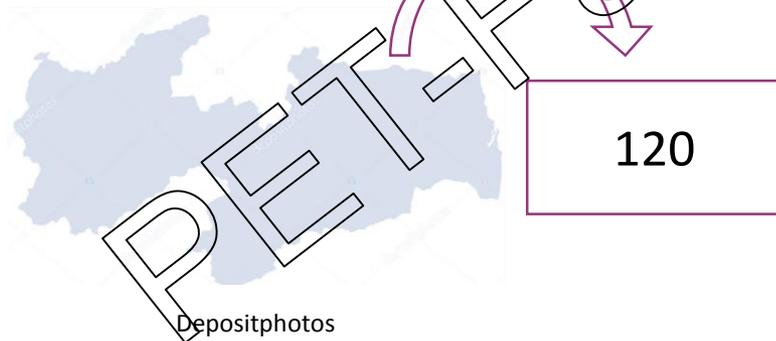
**Glioblastoma** : Astrocitoma de alto grau de malignidade (IV) → É o tumor maligno mais frequente no SNC → de característica agressiva → baixa expectativa de vida

Mais frequente, lobos temporais e parietais ou em outras regiões → núcleos da base, tálamo e tronco encefálico, porções anteriores e posteriores do corpo caloso





- ❑ INCA → câncer do SNC representa de 1,4 a 1,8% de todos tumores malignos no mundo
- ❑ Dentre os cânceres → 88% no cérebro
- ❑ Os glioblastomas representam 45,2% dos tumores malignos cerebrais
- ❑ Incidência anual de 3,1 para cada





- ❑ **Sexo masculino mais acometido → glioblastoma primário**
- ❑ **Sexo feminino → glioblastoma secundário**
- ❑ **Glioblastoma primário mais comum**
- ❑ **Caucasianos → maior relato de casos, seguido da etnia negra**
- ❑ **Idade → 45 a 70 anos**

PET-Farmácia

UFPEB



Smartsevier.com

**< 5% Hereditário**

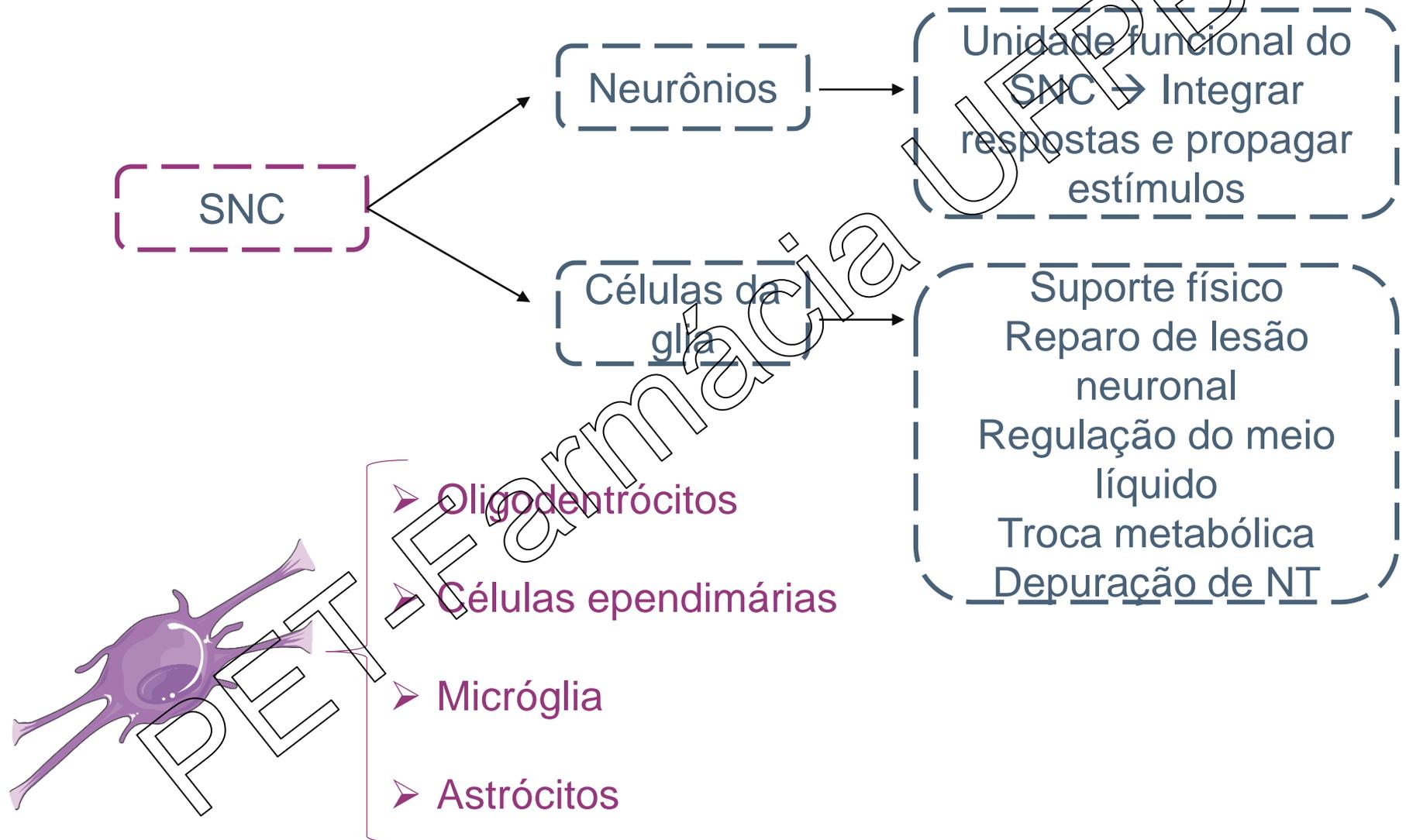
➔ **Mutações na proteína p53**

**Alta expressão do fator de crescimento derivados de plaquetas**

**Alta expressão do fator de crescimento do endotélio vascular**

➔ **Mutações na Isocitrato Desidrogenase (IDH)**

➔ **Perda de heterozigotia (LOH) do cromossoma 10**



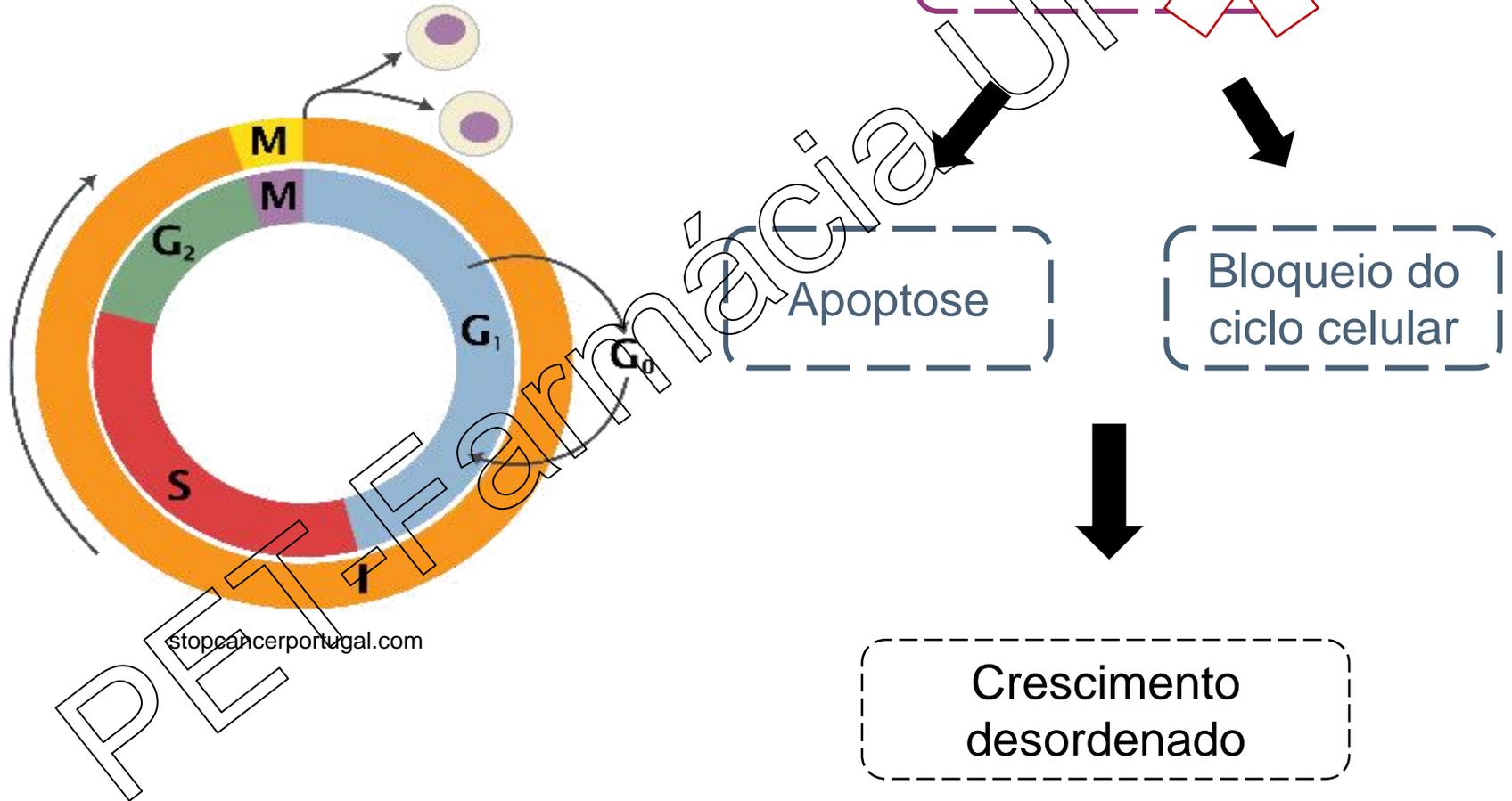


## Astrócitos

- **Maiores células de neuroglia**
- **Realizam a conexão dos vasos sanguíneos até os neurônios**

**Astrócitos protoplasmáticos → camada de revestimento mais externa do encéfalo substância cinzenta**

**Astrócitos fibrosos → porção interna do encéfalo → substância branca**





Isocitrato desidrogenase

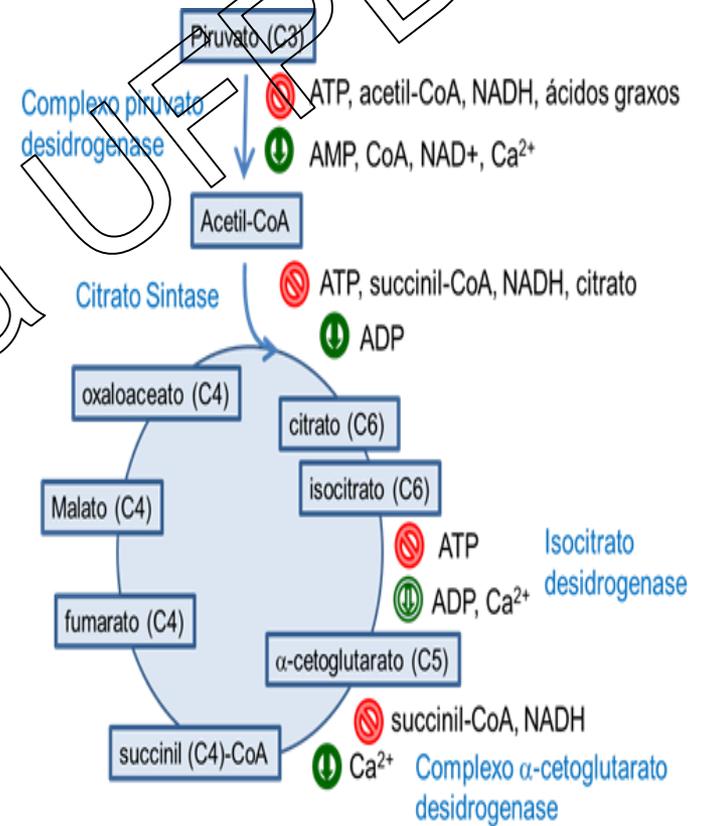


Oncometabólito

PET



**Hipermetilação global do DNA**



Fenfermagemufal-ciclo-de-Krebs.com



## Perda na heterozigotia do cromossomo 10



Smartsevier.com

❖ Alteração genética mais frequente nos casos de glioblastoma → 60- 80% casos

❖ Perda do locus

10p14-15  
10q23-24  
10q25-pter



**Genes supressores tumorais**

# Manifestações clínicas



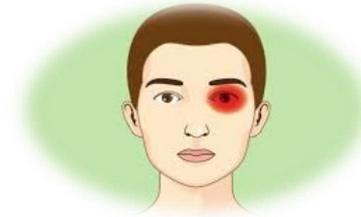
Dor de cabeça  
matinal

Tuasaúde.com



Convulsões

drauzioyarella.uol.com



Perda da visão

Tuasaúde.com



Paralisa  
muscular

OPAS.com



Desmaios

Cardiurologia.com

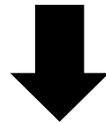


Confusão  
mental

fotossearch.com



**Exame físico → baseado nas manifestações clínicas**



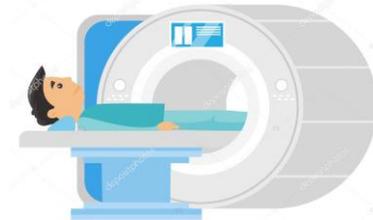
**Exames de imagem → ressonância magnética**



**Biopsia → avaliação histológica do tumor**



dreamstime.com



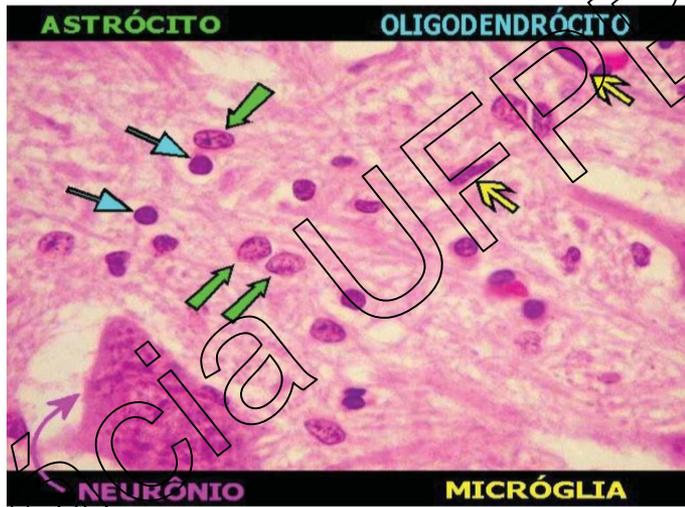
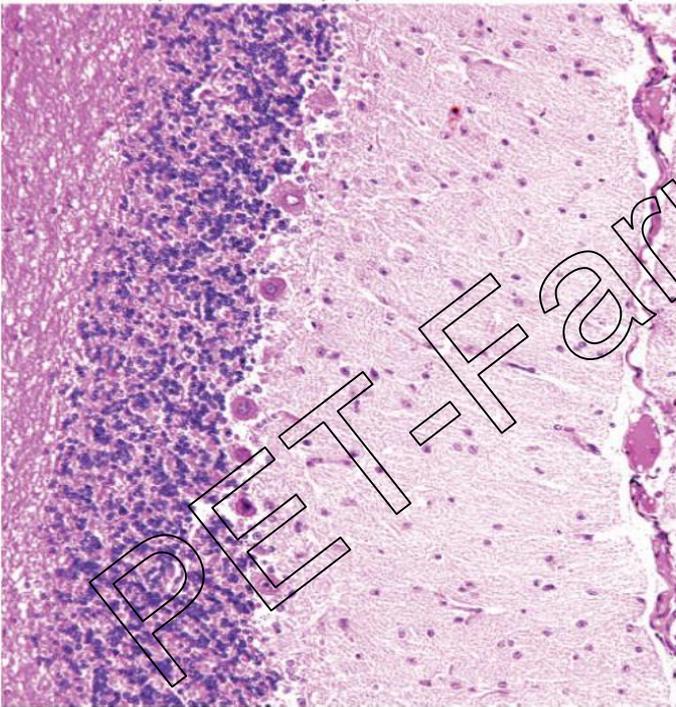
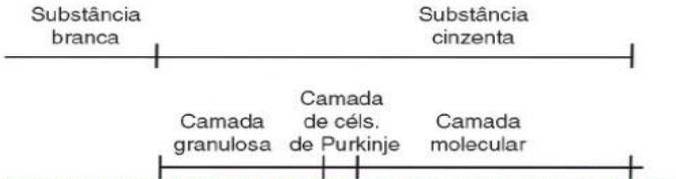
depositphotos.com



vencercancer.com



## Análise histológica



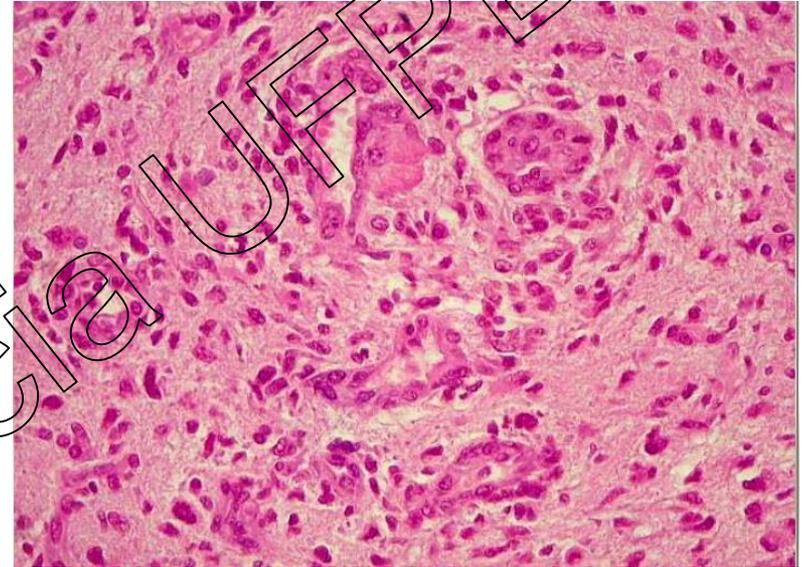
JUNQUEIRA, 2014

- Pouca células → sinapse
- Lançar prolongamentos para camada molecular
- Maior concentração celular

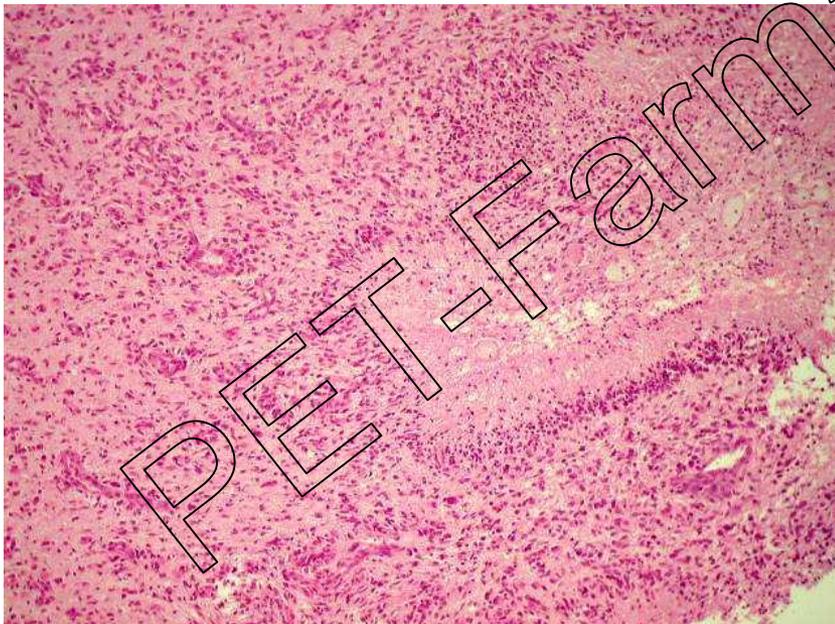


## Análise histológica

Proliferação  
vascular



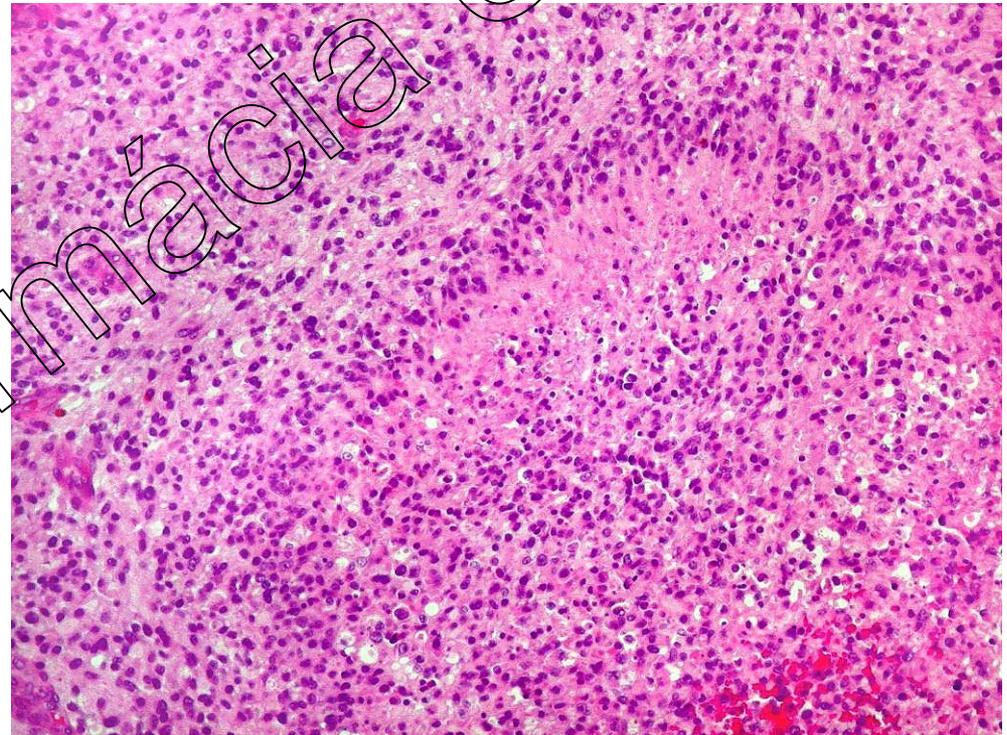
Necrose  
pseudopaladiça





## Análise histológica

Proliferação celular



PET-Farmácia UFPB



**Resseção cirúrgica**

**Radioterapia**

**Quimioterapia**

**Nitrosoureas**

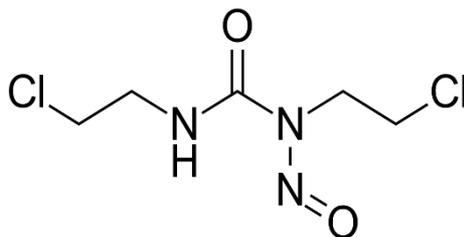
**Temozolomida**

**Bevacizumab**

PET-Farmácia UFPPB



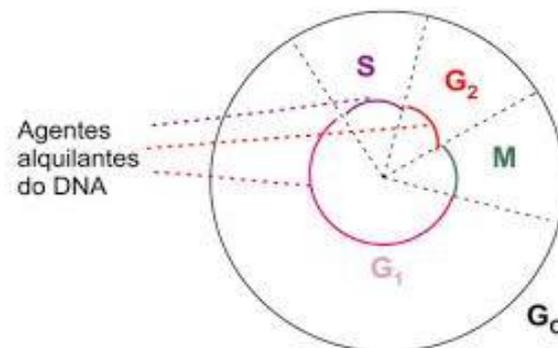
## Nitrosoureias



medchemexpress.com



- ❖ Apresentam longo histórico de utilização
- ❖ Agentes alquilantes do DNA
- ❖ Mecanismo de ação → lesões críticas no DNA bloqueando a replicação e transcrição do DNA, resultando na inibição da progressão da fase S.



Academiadeciênciaetecnologia.com



## Temozolomida

- ❖ Antineoplásico → nome comercial **TEMODAL**
- ❖ Administrado por via oral
- ❖ Forma farmacêutica → **cápsulas**
- ❖ Pró-fármaco → sofre hidrólise espontânea
- ❖ 15% se liga a proteínas plasmáticas
- ❖ Tempo de meia vida → 1,5 a 2,35 horas
- ❖ Excreção renal





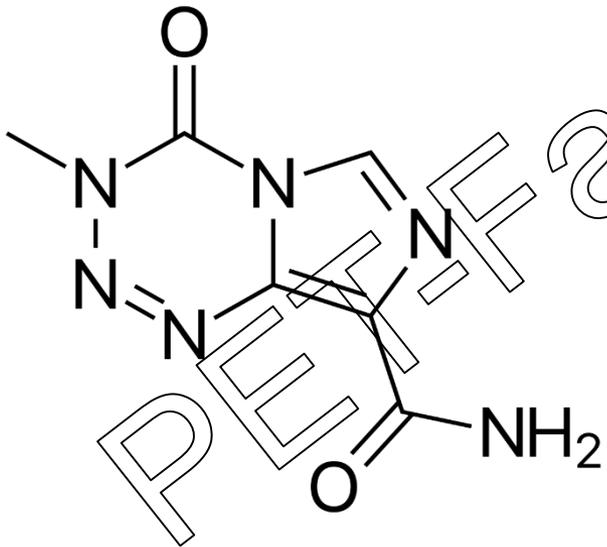
## Temozolomida

- ❖ **Posologia:**
- ❖ **Fase concomitante** → em associação a radioterapia
- ❖ **Monoterapia** → até 6 ciclos após a radioterapia
- ❖ **Dose:** 75mg/m<sup>2</sup> – 150mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal
- ❖ **Efeitos adversos:** constipação; náuseas; vômitos; cefaleia; convulsão e fadiga
- ❖ **Precauções:** a ingestão de alimentos diminui a atividade do medicamento
- ❖ **Preço:** R\$ 692,00 – 8.477,00 → Não Incorporado ao SUS



## Mecanismo de ação

**Temozolomida** → **5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida**



**Alquilação no DNA nas posições O(6) e N(7) da guanina**

**Parada na multiplicação celular**



**Revisão sistemática → Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da UFMG (2011) → Comparação entre o tratamento de gliomas com nitrosoureas e temozolomida**

**O presente parecer apresenta nível de evidência 1**

**A partir do levantamento de informações → pouca diferença entre os medicamentos foi observada**

**Temozolomida → maior prolongamento e melhor qualidade de vida**



- ❖ O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus → transmitido pelo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*
- ❖ ZIKV pertence à família *Flaviviridae* e gênero dos *Flavivirus*, sendo geneticamente próximo aos vírus da Dengue (DENV) e vírus da febre amarela (YFV)
- ❖ Zika vírus pode ser ativamente transmitido entre humanos por relações sexuais desprotegidas, transfusão de sangue, relação materno-fetal
- ❖ Apresenta um tropismo pelas células do SNC (neurovirulência) → Microcefalia e síndrome de Guillain-Barré



**Estudo realizou → intracerebroventricular de (ZIKVBR) em ratos BALB com xenoenxertos de tumores de SNC**

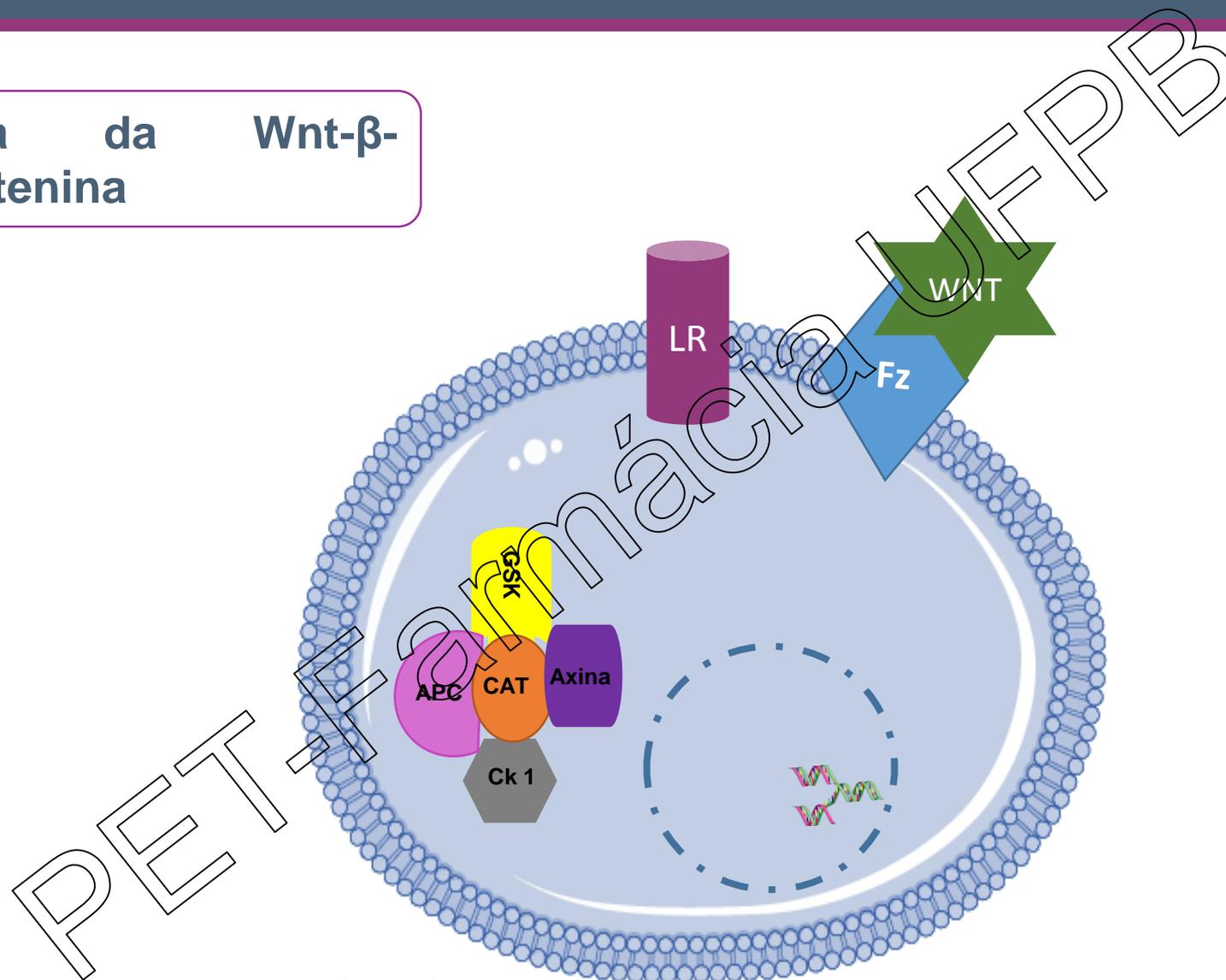
**ZIKV BR foi doado pelo Dr. Pedro Vasconcelos, do Instituto Evandro Chagas → Brasil**

**Foram testadas diversas linhagens celulares → tumor na tireóide; colorretal; mama; próstata e embrionários do SNC**

**Ocorreu remissão do crescimento tumoral majoritariamente das células do SNC**



## Via da Wnt- $\beta$ -catenina



Smartsevier.com

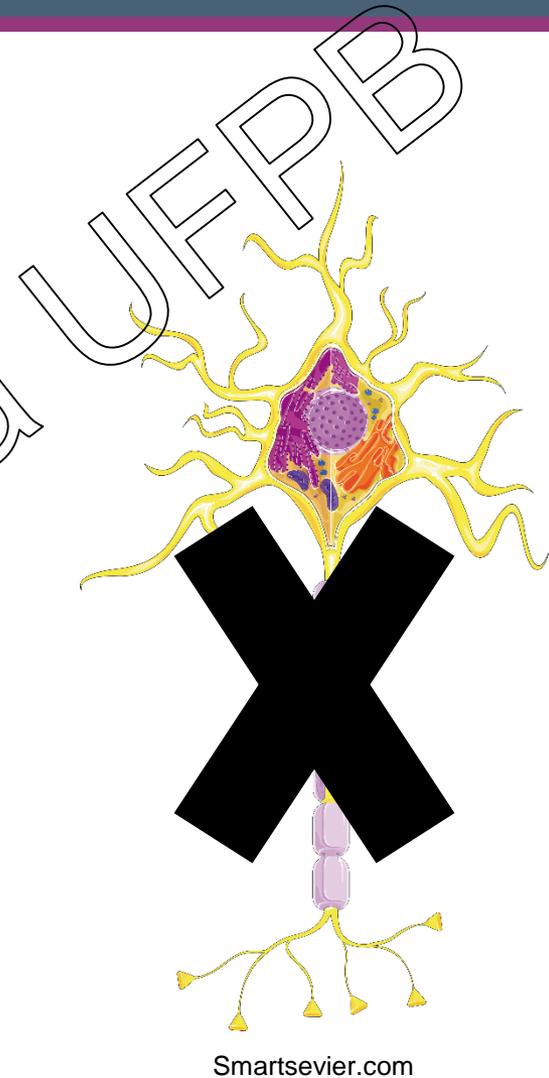


Aumento de TNF-alfa → produção de substâncias reativas

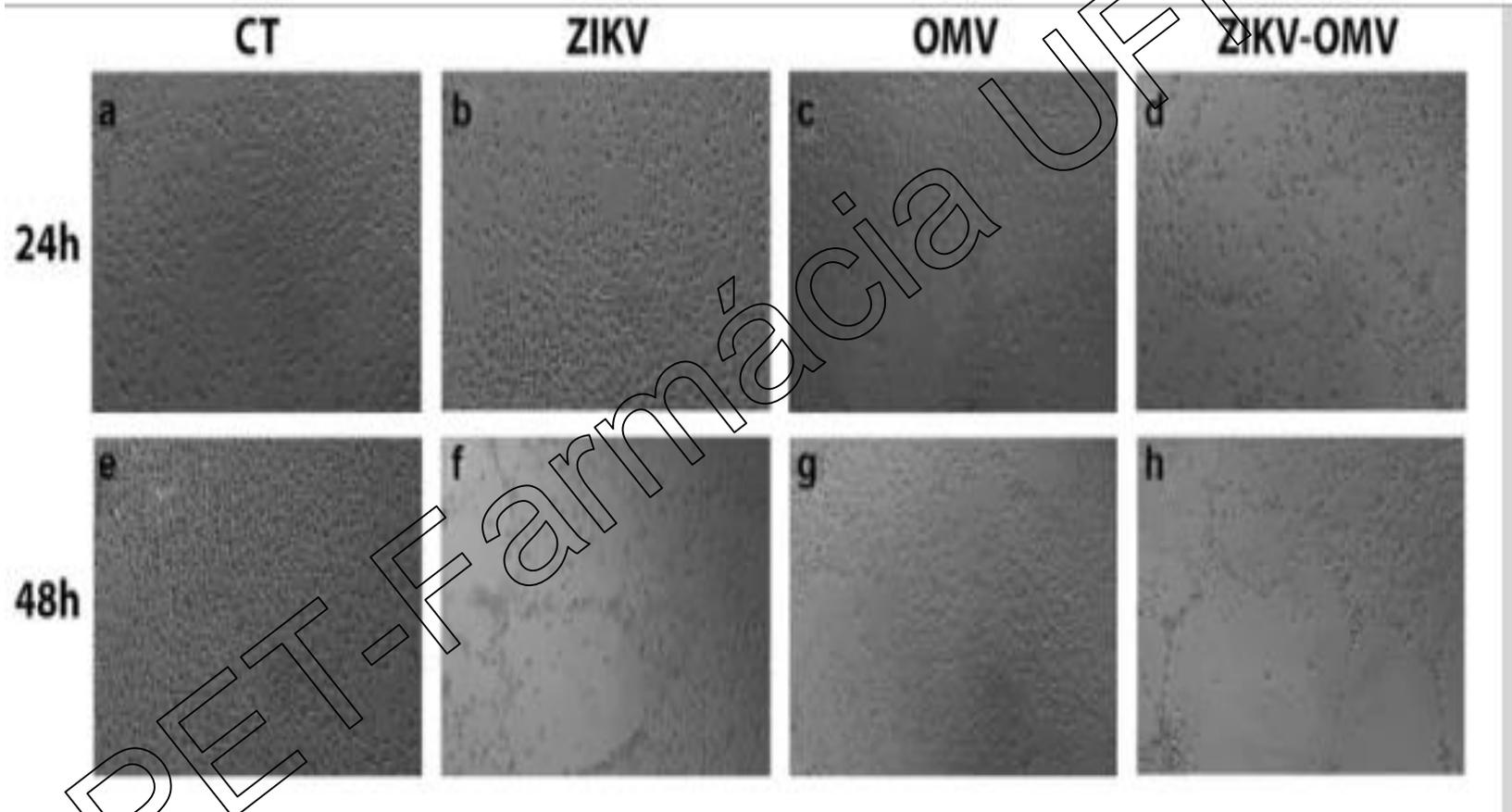
Fosfatidilserina oxidada → sinalização para morte celular

Ativação de receptores do tipo Toll-like → citotoxicidade por radicais livres

Síntese de digoxina → inibe bomba de sódio/ potássio e ativa caspase 3 → pró apoptótica



Smartsevier.com





- ❖ O farmacêutico pode atuar diretamente no diagnóstico histopatológico da doença
- ❖ No desenvolvimento de pesquisas na área
- ❖ Atentar a reclamações recorrentes como dor de cabeça matinal para realizar encaminhamento
- ❖ Com relação ao tratamento convencional realizar a dispensação na dose correta e atentar ao armazenamento dos medicamentos
- ❖ E no caso da temozolomida avisar sobre a interação com os alimentos





- ❖ **Glioblastoma é uma doença de alto grau de complexidade**
- ❖ **É o tipo de tumor do SNC mais comum**
- ❖ **A forma predominante é o glioblastoma 1º em indivíduos em idade adulta e idosos**
- ❖ **Dentre os principais sintomas estão: convulsão, desmaio, dor de cabeça intensa pela manhã**
- ❖ **Dentre os quimioterápicos mais utilizados no tratamento está o Temozolomida**
- ❖ **Devido a agressividade desse tumor e a resistência aos tratamentos já existentes o zika vírus tem se mostrado uma nova alternativa para o tratamento dessa doença**



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Educação Tutorial (Pet-farmácia)  
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



# ZIKA VÍRUS: POSSÍVEL ALTERNATIVA TERAPEUTICA PARA O GLIOBLASTOMA



[Leticiaschmidt99@gmail.com](mailto:Leticiaschmidt99@gmail.com)

João Pessoa  
2019